

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE
PROSTAT BİYOPSİSİ SONRASI
ENFEKSİYON GELİŞİMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ
*VE İNTESTİNAL FLORADA DİRENÇLİ BAKTERİ
KOLONİZASYONUNUN ROLÜ***

DR. EMİNE DİLEK ERÜZ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN:
PROF. DR. HALİL KURT**

ANKARA

2011

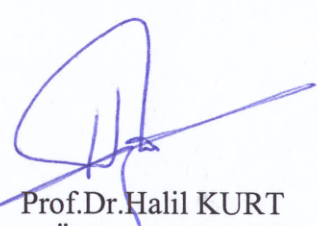
T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

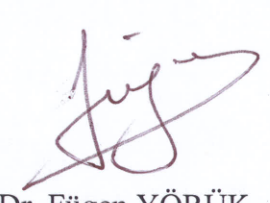
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan “Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi sonrası enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri ve intestinal florada dirençli bakteri kolonizasyonunun rolü” başlıklı Dr.Emine Dilek ERÜZ’e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/11/2011


Prof.Dr. İsmail BALIK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı


Prof.Dr. Halil KURT
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Tez Danışmanı


Prof.Dr. Fügen YÖRÜK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. İsmail Balık, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Fügen Yörük, Prof. Dr. Alpay Azap, Yrd. Doç. Dr. Serhat Birengel ve tez çalışmalarım sırasında yardımını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Halil Kurt’a en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimime başladığım yıllarda uzmanımız olan, hoşgörü ortamı içinde çalışmamızı ve uzmanlık alanımızı sevmemizi sağlayan, hiçbir yardım isteğimizi geri çevirmeyen, bilgisini, tecrübesini ve sevgisini her zaman bizimle paylaşan Doç Dr. Kemal Osman Memikoğlu’na canı gönülden saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin başlangıcından sonuna kadar, her aşamasında çok büyük yardımı olan, bilgisini ve çok değerli zamanını hiç esirgemeyen; gösterdiği özveriyle sadece çalışma süresince karşılaştığım engelleri aşmamı sağlamakla kalmayıp, manevi destek ve güç de vermiş olan; kendisini her zaman örnek alacağım Uzm. Dr. Eriz Özden’e gönülden saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim Uzm. Dr. Aysun Yalçı ve Uzm. Dr. Gülden Yılmaz Bozkurt’a; tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı sevgili dostlarım Dr. Halide Aslaner, Dr. Deniz Derya Köseoğlu Taymur, Dr. Suna Öğücü Durgun ve laboratuvar personelimiz Menşure Taşkan’a; kendilerini tanımış olmaktan ve birlikte çalışmaktan büyük menuniyet duyduğum çok değerli asistan arkadaşlarıma; kliniğimizin sevgili hemşire ve personeline en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamızın istatistiksel sonuçlarını büyük bir titizlik ve özveriyle hesaplayan, sorularım ve yeni analizler için tekrar tekrar vakit ayıran, Sn. Beyza Doğanay’a şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Hayatımın her döneminde, her şartta bana destek olan; fiziksel olarak yanımda olamadıkları zamanlarda da arkamda olduklarını daima hissettiğim, kendileriyle gurur duyduğum sevgili anneme, babama ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Dr. Emine Dilek Erüz

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	iii
Kısaltmalar Dizini.....	v
Tablolar Dizini.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonları.....	3
2.1.1. Genel Tanımlar ve Klinik Bulgular.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
2.1.3. Tanı.....	6
2.1.4. Tedavi.....	6
2.2. Erkeklerde Gelişebilen Diğer Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	10
2.2.1. Üretrit.....	10
2.2.2. Prostatit.....	11
2.2.3. Epididimit.....	13
2.2.4. Orşit.....	14
2.3. <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> ve Enterokokların Genel Özellikleri.....	15
2.3.1. <i>Enterobacteriaceae</i>	15
2.3.1.1. <i>Escherichia coli</i>	16
2.3.1.2. <i>Klebsiella</i>	17
2.3.2. Enterokoklar.....	18
2.4. Kinolon Direnci.....	19
2.4.1. Kinolonların Etki Mekanizması.....	19
2.4.2. Kinolonlara Direnç Mekanizmaları.....	20
2.4.2.1. <i>Escherichia coli</i> ve <i>Klebsiella</i> 'da Kinolonlara Direnç.....	22
2.4.2.2. Enterokoklarda Kinolonlara Direnç.....	23
2.5. Beta Laktam Antibiyotik Direnci ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar.....	24
2.5.1. Beta Laktam Antibiyotiklerin Etki Mekanizması.....	24
2.5.2. Beta Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları.....	24

2.5.3. Beta Laktamazların Sınıflandırılması.....	25
2.5.4. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar.....	28
2.6. <i>Escherichia coli</i> ve <i>Klebsiella</i> İzolatlarında Kinolon Direnci ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Pozitifliği Sıklığı.....	31
2.7. <i>Enterococcus</i> İzolatlarında Kinolon Direnci Sıklığı.....	35
2.8. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi Sonrası Gelişebilen Enfeksiyonlar.....	37
2.9. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisinde Antibiyotik Profilaksisi.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
4. BULGULAR VE RİSK ANALİZİ.....	48
4.1. Bulgular.....	48
4.2. Risk Analizi.....	54
4.2.1. İntestinal Florada Siprofloksasin Dirençli Bakteri ve GSBL (+) Gram Negatif Basil Taşıyıcılığı için Risk Faktörleri.....	54
4.2.2. Prostat Biyopsisi Sonrası Üriner Sistem Enfeksiyonu ve Yüksek Ateşli Enfeksiyon Tablosu Gelişimi için Risk Faktörleri.....	56
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ.....	72
ÖZET.....	73
SUMMARY.....	75
KAYNAKLAR.....	77
EKLER	
Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	93
Ek 2. Hasta Sorgulama Formu.....	96

KISALTMALAR DİZİNİ

CLSI: The Clinical and Laboratory Standards Institute

EMB agar: Eosin-Methylene-Blue agar

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

KBH: Kronik böbrek hastalığı

kob: Koloni oluşturan birim

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

PBP: Penisilin bağlayan protein

PSA: Prostat Spesifik Antijen

SİYS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

TRUSPB: Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi

ÜSİ: Üriner sistem enfeksiyonu

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 1: İdrar yolu enfeksiyonu gelişimi için risk faktörleri

TABLO 2: SİYS tanı kriterleri

TABLO 3: CLSI kriterlerine göre disk difüzyon yönteminde *Enterobacteriaceae* için zon çapları

TABLO 4: CLSI kriterlerine göre disk difüzyon yönteminde *Enterococcus* spp. için zon çapları

TABLO 5: Üreyen tüm *Enterococcus* suşları için disk difüzyon yöntemiyle saptanan antibiyotik duyarlılık sonuçları

TABLO 6: Üreyen tüm *Klebsiella* suşları için disk difüzyon yöntemiyle saptanan antibiyotik duyarlılık sonuçları

TABLO 7: Üreyen tüm *E.coli* suşları için disk difüzyon yöntemiyle saptanan antibiyotik duyarlılık sonuçları

TABLO 8: GSBL (+) *E.coli* suşları için disk difüzyon yöntemiyle saptanan antibiyotik duyarlılık sonuçları

TABLO 9: Ürosepsis gelişen iki hastanın TRUSPB öncesi dışkı kültürü ve biyopsi sonrası idrar ve kan kültürlerinde üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

TABLO 10: Sorgulanan risk faktörlerine sahip hasta sayıları

TABLO 11: İntestinal florada siprofloksasin dirençli bakteri taşıyıcılığı riskini artırdığı gösterilen faktörler ve Odds oranları

TABLO 12: İntestinal florada bulunan siprofloksasin dirençli *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında GSBL pozitifliği riskini artırdığı gösterilen faktörler ve Odds oranları

TABLO 13: TRUSPB sonrası ÜSİ gelişimi riskini artırdığı gösterilen faktörler ve Odds oranları

1.GİRİŞ

Bilindiği gibi prostat kanseri tanısında “transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi (TRUSPB)” standart bir yöntemdir (1, 2). Prostat biyopsisinin bir komplikasyonu olarak akut prostatit, epididimit, akut sistit gibi üriner sistem enfeksiyonları ve nadiren ölümcül ürosepsis tablosu gelişebilmektedir (2, 3). Bu nedenle rutin uygulamada biyopsi öncesi hastalara antibiyotik profilaksisi verilmektedir (4). Tüm dünyada prostat biyopsisi öncesi profilakside en çok tercih edilen ajanlar florokinolonlardır (4). Ancak toplum kökenli genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten bakteriyel enfeksiyonların artmasına paralel olarak, florokinolonlara dirençli bakteri taşıyıcılığının ve bu bakterilerle oluşan enfeksiyonların görülme sıklığı tüm dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır.

Prostat karsinomu şüphesi oluşturacak semptom ve laboratuvar bulgularına sahip pek çok hastaya Prostat Spesifik Antijen (PSA) bakılmaktadır (5). PSA değerleri, hem semptomatik hem de asemptomatik prostatitte yüksek saptanabilir (5). Eğer bir hastanın PSA'sı yükselmiş ise ve prostat inflamasyonuna ilişkin kanıt varsa, prostatit şüphesiyle ampirik antibiyotik tedavisi verilmekte ve PSA düzeylerinde düşme, semptomlarda azalma olmaması halinde ayırıcı tanı için prostat biyopsisi yapılmaktadır (5, 6). Prostatit şüphesinde ampirik tedavide en çok tercih edilen ajanlar da yine florokinolonlardır. Dolayısıyla bu popülasyonda dirençli bakteri kolonizasyonu ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişimi riski daha yüksektir. Prostat biyopsisi planlanan hastalarda sepsis ve diğer enfeksiyöz komplikasyonların gelişimini azaltmak için farklı antibiyotiklerle profilaksi yapılmasının gerekliliği tüm dünyada tartışılmaya başlamıştır.

Bu çalışmanın birincil amacı TRUSPB yapılan hastalarda üriner sistem enfeksiyonu gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve profilakside kullanılan antibiyotiklere dirençli bakterilerin fekal florada bulunmasının riski artırıp artırmadığının saptanmasıdır. Ayrıca; özellikle dirençli bakteri kolonizasyonu riskinin

yüksek olduğu hastalarda profilakside kullanılabilircek en uygun antibiyotiğin belirlenmesi de amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonları

2.1.1. Genel Tanımlar ve Klinik Bulgular:

Aseptomatik Bakteriüri: Hastada herhangi bir şikayet olmaksızın 1 ml idrarda $\geq 10^5$ koloni oluşturan birim (kob) bakteri olmasını tanımlar (7).

Akut komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu: Genitoüriner sistem anomalisi olmayan kadınlarda gelişen mesane enfeksiyonudur (8). Dizüri, sık idrara sıkışma hissi, sık ve az miktarda idrara çıkma, suprapubik dolgunluk ve ağrı, bazı vakalarda hematüri görülebilir (7). Erkeklerde komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu nadirdir (8). Ancak aktif homoseksüeller, cinsel partnerinde vajinal üropatojen bakteri kolonizasyonu olanlar, sünnetsiz olan 15-50 yaş arası erkeklerde nadiren komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu gelişebileceği bildirilmiştir (7).

Akut nonobstrüktif piyelonefrit: Renal enfeksiyonu tanımlar. Genellikle yüksek ateş, yan ağrısı, kostovertebral açısı hassasiyeti ve sıklıkla eşlik eden alt üriner sistem semptomları gözlenir (7). Obstrüksiyonun eşlik ettiği olgularda yan ağrısı daha belirgindir, epigastrium ve alt kadrana yayılabilir (7).

Komplike idrar yolu enfeksiyonu: Fonksiyonel veya yapısal idrar yolu anomalisi olan hastalarda gelişen mesane veya böbrekleri etkileyen semptomatik enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır (8).

Relaps: Tedaviye rağmen aynı etken mikroorganizmayla bakteriürinin tekrarlamasıdır (7, 8).

Reenfeksiyon: Tedavi sonrası farklı bir bakteri izolatıyla gelişen enfeksiyondur (7, 8).

Piyüri: Lökosit kamerası ile yapılan sayımda orta akım idrarında mm^3 'te 10'dan fazla lökosit veya santrifüj edilmemiş idrarın lam lamel arası incelenmesinde her sahada bir veya daha fazla lökosit görülmesi olarak tanımlanır (7).

Ürosepsis: İdrar yolu enfeksiyonu bulgularına, aşağıdakilerden iki ya da daha fazlasının eşlik etmesini tanımlar.

- a. Vücut sıcaklığı $>38^\circ \text{C}$ veya $<36^\circ \text{C}$
- b. Kalp tepe atımı $>90/\text{dak}$
- c. Solunum sayısı $>20/\text{dak}$ veya arteriyel karbondioksit basıncı $<32 \text{ mm Hg}$
- d. Beyaz küre sayısı $>12,000/\text{mm}^3$ veya $<4,000/\text{mm}^3$ veya % 10'dan fazla band formu olması (7).

Yaşlı hastalarda idrar yolu enfeksiyonu belirtisiz seyredebilir veya sadece karın ağrısı, bilinç değişikliği gibi atipik semptomlarla prezente olabilir (7). Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu olan spinal kord yaralanmalı hastalarda spastisitede artış, otonomik disrefleksi de bulgular arasındadır (9).

2.1.2. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Risk Faktörleri:

İdrar yolu enfeksiyonlarının % 95'inden fazlasında etken tek bir bakteridir (7). En sık olarak *Escherichia coli* izole edilir. Üriner sistem anomalisi varlığında, birden fazla mikroorganizma ile enfeksiyon gelişebilir (7). Özellikle hastanede yatan hastalarda

Proetus, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Enterococcus, Staphylococcus türleri de enfeksiyon etkeni olarak izole edilebilir (7). Hastanede yatan ve üretral kateteri olan hastalarda *Candida* türlerine bağlı idrar yolu enfeksiyonları da sıktır (9). Nadiren anaerob bakteriler de etken olabilir (7). Özellikle çocuklar ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda, virüslere bağlı idrar yolu enfeksiyonu gelişebilmektedir (7). En sık viral etken adenovirüslerdir (7).

Tablo 1’de idrar yolu enfeksiyonları için risk faktörleri özetlenmiştir.

TABLO 1: İdrar yolu enfeksiyonu gelişimi için risk faktörleri (7)

GENEL RİSK FAKTÖRLERİ	KADINLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	ERKEKLER İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ
Hastanede yatış İmmüsupresyon Diyabet Üriner kateterizasyon varlığı Ürolojik cerrahi girişim öyküsü Sık üriner enfeksiyon geçirme Ürolitiaz Üriner obstrüksiyon Nörojenik mesane Fonksiyonel ve mental bozukluk	Gebelik Diafram ve spermisid kullanımı Postkoital miksiyon yapılmaması Sık cinsel temas Düşük sosyo-ekonomik durum Postmenopozal östrojen eksikliği Mesane prolapsusu	Sünnetsizlik Homoseksüellik Prostat hipertrofisi Prezervatif sonda kullanımı

2.1.3. Tanı:

Aseptomatik bakteriüri tanısı için kadınlarda ardışık iki idrar kültüründe aynı bakteri izolatının, ml'de 10^5 kob ürediğinin gösterilmesi gerekirken, erkeklerde tek bir idrar kültüründe 10^3 kob/ml üreme yeterlidir (7, 8).

İdrarda piyüri olmasının, idrar yolu enfeksiyonu ve aseptomatik bakteriüri ayırımında yararı yoktur. Semptom ve bulguları olan bir hastada piyüri olmaması ise idrar yolu enfeksiyonu dışında bir tanı düşündürmelidir (9). Rutin kültürlerde üremeyen bakterilere ve virüslere bağlı gelişen idrar yolu enfeksiyonlarında, idrar kültüründe üreme saptanmayabilir (7).

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti sistit tanısı için idrar kültüründe 10^3 kob/ml (duyarlılık % 80, özgüllük % 90), piyelonefrit tanısı için 10^4 kob/ml (duyarlılık % 90, özgüllük % 95) tek bir bakteri üremesinin yeterli olduğunu bildirmiştir (7).

Üretral, suprapubik veya aralıklı kateterizasyonu olan, idrar yolu enfeksiyonu semptom ve bulgularına sahip ve başka bir enfeksiyon odağı olmayan bir hastada; kateterden alınmış idrar kültürü veya kateterin çekilmesinden sonraki 48 saat içinde alınmış orta akım idrar örneğinde $\geq 10^3$ kob/ml tek bir bakteriyel izolat üremesi, kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu tanısı için yeterlidir (9).

2.1.4. Tedavi:

Aseptomatik bakteriüri saptanan hastalarda gebelik, mutlak nötropeni, ürolojik cerrahi yapılacak olması gibi özel nedenler dışında tedavi endikasyonu yoktur (8).

Mukozal kanama olması beklenen tüm ürolojik girişimler öncesinde asemptomatik bakteriüri açısından tetkik yapılması gereklidir (8). Transüretral prostat rezeksiyonu öncesi asemptomatik bakteriüri saptanan hastalara işlemde kısa süre önce tedavi başlanması ve üriner kateteri olmayan hastalarda girişim sonrası tedavinin kesilmesi önerilmektedir (8).

Kadınlarda komplike olmayan akut sistit tedavisinde öncelikle önerilen ajanlar nitrofurantoin, trimetoprim-sulfametoksazol, fosfomisin ve florokinolonlardır (10). Fosfomisinin etkinliğinin diğer kısa süreli tedavilere göre az olabileceği bildirilmiştir (10).

Piyelonefrit düşünülen hastalarda tedavi öncesi mutlaka idrar kültürü ve antibiyotik duyarlılığı çalışılmalı ve başlangıç antibiyotik tedavisi, gerekiyorsa sonuçlara göre değiştirilmelidir (10). Komplike olmayan piyelonefritte intravenöz tek doz antibiyotik sonrası, tedaviye oral olarak devam edilebilir (10). Üçüncü kuşak sefalosporinler, beta laktam-beta laktamaz inhibitörleri, kinolonlar ve aminoglikozitler en çok kullanılan ajanlardır (10).

Komplike idrar yolu enfeksiyonunda tedavi başarısızlığı, relaps ve reenfeksiyon daha sık görülür (7). Etkenin birçok antimikrobiyale dirençli bir patojen olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (7).

Hastanede yatan hastalarda gelişen idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde, GSBL (+) ve çoklu ilaca dirençli *Enterobacteriaceae*'lar ve *Pseudomonas* türleri ile enfeksiyon gelişme potansiyeli dikkate alınarak tedavinin düzenlenmesi gereklidir (7).

Üriner sistem enfeksiyonları toplumda en sık rastlanan enfeksiyonlardır (11). Üropatojenlerde giderek artan direnç sorunu tedavi başarısızlığı oranlarını artırmakta ve ampirik tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Yaşanılan bölgedeki üropatojenlerin

duyarlılık oranlarının bilinmesi ve ampirik tedavi yaklaşımının buna göre belirlenmesi önerilmektedir (8, 9).

Türkiye’de son yıllarda yapılmış çalışmalarda toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonu olan hastalardan elde edilen *E.coli* suşlarında trimetoprim-sulfametoksazol direncinin % 40’ın üzerinde olduğu, florokinolon direncinin ise % 25-42 arasında değiştiği gözlenmiştir. Erkek hastalarda bu oranlar çok daha yüksek bulunmuştur (12).

Türkiye’deki altı farklı coğrafi bölgeden, on beş merkezin katılımıyla gerçekleştirilmiş bir çalışmada 2004 yılında toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan 18-65 yaş arası hastaların idrar kültürlerinde üreyen 514 gram negatif basil değerlendirilmiştir. Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının % 90, komplike idrar yolu enfeksiyonlarının % 78’inden *E.coli*’nin sorumlu olduğu görülmüştür ($P<0.001$). Siprofloksasine dirençli *E.coli* suşlarının oranları ise komplike olgularda % 38, komplike olmayanlarda % 17 olarak bulunmuştur ($P<0.001$). Tüm *E.coli* izolatlarının % 55’inin ampisiline, % 31.5’inin amoksisilin-klavulonata, % 26.8’inin sefazoline, % 10’unun seftriaksona, % 10.7’sinin gentamisine, % 38.9’unun trimetoprim-sulfametoksazole dirençli olduğu gösterilmiştir. Nitrofurantoin ve fosfomisin direncine yalnızca komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan *E.coli* izolatlarında bakılmış ve nitrofurantoin direnci % 4, fosfomisin direnci ise sadece % 0.3 saptanmıştır (13).

Kurtaran ve ark. 2006-2007 yıllarında yaptıkları çalışmada, toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonu olan 146 hastayı değerlendirmişlerdir. Etkenlerin % 76.9’unun *E.coli*, % 9.2’sinin *K.pneumoniae*, % 4.1’inin *P.mirabilis*, % 1.6’sının *Enterococcus* spp. olduğu görülmüştür. *E.coli* izolatlarında siprofloksasin direnci % 35, trimetoprim-sulfametoksazol direnci % 43, amikasin direnci % 3 bulunmuştur. *Klebsiella* izolatlarının ise % 33.3’ünün siprofloksasine dirençli olduğu görülmüştür. *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarının % 22.3’ünün GSBL ürettiği saptanmıştır (14).

Özyurt ve ark. 2004-2006 yılları arasında, toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan 1664 *E.coli* izolatının antibiyotik direnç paternlerini incelemişlerdir. En yüksek direnç prevalansı ampisilin için (% 49) belirlenmiş; bunu amoksisilin-klavulanik asit (% 34), trimetoprim-sulfametoksazol (% 34) ve siprofloksasin (% 18) takip etmiştir. İzolatların % 33.5'inde çoklu ilaç direnci saptanmıştır. GSBL aktivitesi ise 40 izolatta (% 2.4) gösterilmiştir. Üç yıllık süre içinde dirençte en çarpıcı artış ampisilin (% 52'den % 63'e), amoksisilin-klavulonat (% 33'den % 45'e) ve siprofloksasin için (% 15'den % 22'ye) bulunmuştur (15).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2005-2006 yılları arasında yapılmış bir çalışmada; toplum kökenli komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış, 18-65 yaş arası 150 kadın hastanın idrar kültürü üremeleri değerlendirilmiştir. Hastaların % 71.3'ünde *E.coli*, % 8'inde *Staphylococcus* spp, % 7.3'ünde *Candida* spp, % 4.7'sinde *Streptococcus* spp, % 4.0'ında *Klebsiella* spp, % 3.3'ünde *Enterococcus* spp, % 1.3'ünde *Proteus* spp. üremesi tespit edilmiştir. *E.coli* izolatlarının % 55.1'inin ampisiline, % 32.7'sinin ampisilin-sulbaktam ve amoksisilin-klavulonata, % 23.4'ünün sefuroksime, % 15.9'unun seftriaksona, % 41.1'inin trimetoprim-sulfametoksazole, % 6.1'inin gentamisine ve % 25.2'sinin florokinolonlara dirençli olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada izole edilen *Staphylococcus* suşlarının % 41.7'sinin, *Enterococcus* suşlarının % 20'sinin florokinolonlara dirençli olduğu bulunmuştur (16).

2.2. Erkeklerde Gelişebilen Diğer Üriner Sistem Enfeksiyonları

2.2.1. Üretrit:

Üretrit, üretranın genellikle enfeksiyöz, bazen de enfeksiyon dışı nedenlere bağlı, genellikle dizüri ve üretral akıntı ile prezente olan inflamatuvar hastalıdır (17). Daha çok erkeklerde görülür. Akut veya subakut seyir gösterebilir (17).

Neisseria gonorrhoeae, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Herpes simplex virus*, *Adenovirus*, *Trichomonas vaginalis* etkenlerden bazılarıdır (17).

Gonokoksik ve çoğu nongonokoksik üretrit cinsel yolla bulaşır (17). Gelişmiş ülkelerde daha çok nongonokoksik üretritretlere rastlanırken, gelişmekte olan ülkelerde gonokoksik üretritler ön plandadır (17).

Gonokoksik üretritte semptomlar genellikle temastan sonraki iki hafta içinde başlarken, nongonokoksik üretritlerde bu süre sıklıkla çok daha uzundur (17). Genellikle, gonokoksik üretritte akıntı pürülan, nongonoksik üretritte ise mukoid veya serözdür (17). Dizüri şikayeti sıktır ve üretral akıntının az olduğu hafif vakalarda sistitle karışabilir (18). Fizik muayenede üretral meatusta hiperemi ve spontan akıntı gözlenebilir (17).

Üretral akıntı mikroskobisinde her immersiyon alanında beş veya fazla lökosit görülmesi, üretrit düşündürür (17, 18). Erkeklerde gram boyamada gram negatif diplokok görülmesi gonokoksik üretrit tanısı koydurmakla birlikte tedavi, eşlik eden nongonokoksik üretritleri de kapsayacak şekilde planlanmalıdır (18). Gonokoksik üretrit tedavisi, tek doz 250 mg intramüsküler seftriakson; alternatif olarak oral tek doz 400 mg

sefiksim veya 400 mg ofloksasindir (17). Nongonokoksik üretrit tedavisi, on iki saatte bir 100 mg oral doksisisiklin, yedi gün süreyle; alternatif olarak, on iki saatte bir 500 mg oral eritromisin, on dört gün süreyle veya 1 gr tek doz oral azitromisindir (18).

Tedavi edilmeyen vakalarda epididimit, prostatit, nadiren üretral darlık gelişebilmektedir (17).

2.2.2. Prostatit:

Prostatit sendromları dört grupta incelenmektedir: akut bakteriyel prostatit, kronik bakteriyel prostatit, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu ve asemptomatik inflamatuvar prostatit sendromu (17).

Akut bakteriyel prostatit genellikle üropatojen mikroorganizmalar tarafından oluşturulur (19). En sık izole edilen etken *E.coli*'dir (17). *Klebsiella* ve diğer enterik bakteriler, *Pseudomonas* ve enterokoklar da akut prostatite neden olabilir (17). Sık idrara çıkma, dizüri gibi alt üriner sistem semptomları, lokal ağrı, yüksek ateş en sık semptomlardır (17, 19). Akut ödeme bağlı alt üriner sistem obstrüksiyonu gelişebilir (17). Fizik muayenede hastalarda yüksek ateşin yanı sıra suprapubik ağrı, rektal muayenede prostatta aşırı hassasiyet ve gerginlik bulunabilir (17). Akut bakteriyel prostatit, prostatik abse gelişimi ile sonuçlanabilen ciddi bir enfeksiyon tablosudur (19). İdrar ve kan kültürlerinin alınmasının ardından ampirik antibiyotik tedavisine hemen başlanmalıdır (19). Prostat masajı kontrendikedir (17, 19). Geniş spektrumlu penisilinler, üçüncü kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler ve florokinolonlar ampirik tedavide önerilen ajanlardır (19). Tedaviye intravenöz başlanması ve yüksek ateş ve diğer enfeksiyon bulguları gerileyene kadar devam edilmesi tavsiye edilmektedir (19). Rezidü idrar tayini yapılmalı ve gerekirse alfa bloker ajan eklenmesi ve suprapubik kateter takılmalıdır (19).

Kronik bakteriyel prostatit, üç aydan uzun süren, lokal ağrı, dizüri, sık idrara çıkma gibi semptomlara neden olur (19). Karakteristik olarak hastalar, aynı bakteri ile rekürren üriner sistem enfeksiyonu geçirirler (17). Prostatik sıvı kültürü ve mikroskopisi yapılmalıdır (19). Kronik bakteriyel prostatitte masajla alınan prostat sıvısı veya masaj sonrası idrar örneğinde üreyen bakteri koloni sayısı, ilk ve orta akım idrar örneklerinden izole edilen bakteri koloni sayısından on kat fazladır (17). *Enterobacteriaceae*'lar özellikle *E.coli* en sık rastlanan etkindir; ancak *Pseudomonas aeruginosa*, enterokoklar ve stafilokoklar da izole edilebilir (19). *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* veya *Ureaplasma* spp. gibi hücre içi mikroorganizmalara bağlı kronik bakteriyel prostatit sıklığı tartışmalıdır (19). Sistemik granümatöz enfeksiyonu veya immünsupresyonu olan hastalarda *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida* spp. veya çok daha nadiren *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum* gibi patojenlere bağlı kronik prostatit gelişebilir (19). Endemik olduğu bölgelerde *Brucella* spp. de akla gelmelidir (19). Rektal muayenede genellikle özellik bulunmaz; ancak granümatöz prostatit olgularında prostat sert ve nodüler olabilir, prostat karsinomu ile karışabilir (17). Ampirik tedavide, florokinolonların oral yoldan yüksek dozda dört-altı hafta kullanımının başarısı yüksektir (19). Tedavi sonrası relaps sık görüldüğünden hastaların takibi, semptomlar tekrar başladığında aralıklı tedavi veya düşük dozda florokinolon, trimetoprim-sulfametoksazol, nitrofurantoin gibi prostat dokusuna geçişi iyi olan ajanlarla sürekli supresyon tedavisi önerilmektedir (19).

İnflamatuvar kronik ağrı sendromu, kültürde üretilmeyen bakterilerin prostatı enfekte etmesine bağlı gelişir (19). Bu olgularda, prostatik sekresyonda bakteriyel DNA yüksek oranda pozitif bulunur (19). Perineal, suprapubik, intrapubik, skrotal veya inguinal bölgede müphem ağrı veya rahatsızlık şikayeti ile seyrederek (17). Rahatsızlık sürekli ya da spazmodik olarak tanımlanabilir ve ejakülasyonla artabilir (17). Sık idrara çıkma, dizüri, erektil disfonksiyon bulunabilecek diğer şikayetlerdir (17). Sistemik semptom ve bulgular genellikle eşlik etmez, prostat muayenesinde de belirgin bir özellik yoktur (17). Antibiyotiklerle yapılmış birçok klinik çalışmada olumlu sonuçlar elde

edilmiştir (19). İki-dört hafta süreyle oral florokinolon tedavisi en uygun seçenektir (19). Tedaviye yanıt veren hastalarda altı haftaya kadar uzatılabilir (19).

Aseptomatik inflamatuvar prostatit sendromunda, antimikrobiyal tedavi önerilmemektedir, antiinflamatuvar ajanlar kullanılabilir (17).

2.2.3. Epididimit:

Epididimit, epididimisin genellikle enfeksiyöz, bazen de lokal travmaya bağlı gelişen inflamasyondur (17). En sık 14-35 yaş arası erkeklerde görülür (20). İntraskrotal enfeksiyonun en sık sebebidir (20).

Epididimitli hastalar genellikle skrotal şişlik ve ağrıdan yakınır (17). Ateş yüksekliği, sık idrara çıkma, dizüri ve hematüri eşlik edebilir (20). Hastalık bir-iki gün içinde akut olarak gelişir (17). Hastaların çoğunda üretral akıntı mevcuttur. Yakın zamanda üriner sistem manipülasyonu olan hastalarda, ateş yüksekliği ve diğer nonspesifik belirtiler dışında semptom olmayabilir (17). Hastalık çoğunlukla tek taraflıdır; duyarlılık ve şişliğe eritem de eşlik eder (17). Bu belirtiler, skrotumun posteriorunda daha belirgindir ve nadiren alt abdominal bölgeye yayılabilir (20). Geç dönemde karşı taraftaki testiste de inflamasyon gelişerek, epididimoorşit tablosu ortaya çıkabilir (17, 20).

Genç, sağlıklı, erişkin erkeklerde epididimit; en sık olarak cinsel yolla bulaşan *Neisseria gonorrhoeae* veya *Chlamydia trachomatis*'e bağlı gelişir (20). Klamidyal epididimitte üretral akıntı nadir ve seröz vasıftadır (17). Gonokoksik epididimit vakalarının yaklaşık yarısında pürülan akıntı görülür (17). Tedavide intramüsküler seftriakson tek doz 250 mg ve oral doksisisiklin on iki saatte bir, 100 mg, on gün süreyle veya azitromisin 1 gr tek doz verilmelidir (20).

Nonspesifik bakteriyel epididimit sıklıkla 35 yaşından büyük erkeklerde görülür (17). Başta *E.coli* olmak üzere üropatojen mikroorganizmalar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* türleri ve *Staphylococcus epidermidis* etkenler arasındadır (17). Tüberküloz epididimit genellikle böbrek tutulumu ile birlikte (17). Endemik bölgelerde blastomikoz, brücelloz ve filaryoz; immünsupresif hastalarda nokardiyoz ve kriptokokoz, diyabetiklerde kandidiyaza bağlı da epididimit gelişebilir (20). Üriner sistem anomalileri, özellikle distal üriner obstrüksiyon ve üriner sistem girişimleri epididimit gelişimini kolaylaştırır (17). Akut veya kronik bakteriyel prostatit de, epididimit gelişimine zemin hazırlar (17). Ampirik tedavide ilk seçenek florokinolonlardır, on-on dört gün süreyle devam edilmesi önerilir (17). Antibiyotik tedavisine ek olarak analjezikler, skrotal elevasyon, hareket kısıtlaması, soğuk uygulama yapılması faydalıdır (20).

2.2.4. Orşit:

Orşit, testislerin viral veya bakteriyel enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (17). Viral enfeksiyonlar, orşitlerin büyük kısmını oluşturur (17). En sık etken kabakulak virüsüdür (17). Puberte sonrası olguların yaklaşık % 40'ından sorumludur (17). Kabakulak orşiti genellikle parotit başlangıcından dört-sekiz gün sonra başlar, ancak parotis bezi tutulmadan da gelişebilir (17). Kabakulak virüsüne bağlı olguların çoğunda tek taraflı tutulum söz konusudur, olguların sadece % 30'unda bilateral seyrederek nadiren steriliteye yol açar (17). Klinik seyir, lokal ağrı ve şişlikten; sistemik enfeksiyon tablosuna kadar değişebilir. Tedavide antiinflamatuar ajanlar, skrotal elevasyon, yatak istirahati, sıcak veya soğuk uygulama gibi nonspesifik yöntemler yararlıdır (20). On gün içinde spontan düzelme beklenir (20).

İzole bakteriyel orşit nadiridir; genellikle epididimisteki enfeksiyonun testise yayılımı sonucu oluşur (20). Sistemik enfeksiyonun yayılımı ile de gelişebilir. Etken

mikroorganizmalar ve predispozisyon yaratan durumlar epididimitle aynıdır (20). Yüksek ateş, testiküler duyarlılık, ağrı ve şişlik sık görülen bulgulardır (17). Ağrı genellikle inguinal kanala yayılır, bulantı ve kusma eşlik edebilir (17). Fizik muayenede genellikle akut hidrosel saptanır, skrotum ödemli ve eritemlidir (17). Testiste abse, skrotal piyosel ve testis infarktüsü gibi komplikasyonlar gelişebilir (17).

2.3. *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve Enterokokların Genel Özellikleri

2.3.1. *Enterobacteriaceae* :

Enterobacteriaceae ailesi tıbbi olarak önem taşıyan gram negatif basillerin en büyük, en heterojen topluluğudur (21). Kırktan fazla cins, yüzlerce tür ve alt tür tanımlanmıştır (21). Tüm dünyada toprakta, suda, bitkilerde; insan ve birçok hayvanın doğal gastrointestinal sistem florasında bulunurlar (21). Patojen suşların diğer kommensal mikroorganizmalardan farkları, her patolojik tip için özel virülans faktörlerinin varlığından kaynaklanır; bunlar bakteriyofaj, plazmid veya kromozom üzerinde kodlanır (22).

Orta büyüklükte fakültatif anaerob gram negatif basillerdir (21, 22). Spor oluşturmazlar (22). Glikozu fermente eder, nitratı indirgerler; katalaz pozitif, oksidaz negatiftirler (21). Sitokrom oksidaz aktiviteleri ise yoktur (21). Ancak bu kuralların bazı istisnaları olduğu unutulmamalıdır (21).

Enterobacteriaceae ailesi üyelerinin, en önemli hücre duvarı antijeni ısıya dayanıklı lipopolisakkarittir ve üç komponentten oluşur: en dışta somatik O polisakkariti, tüm *Enterobacteriaceae*'larda ortak olan kor polisakkariti ve lipid A (21). Kor polisakkariti bir organizmayı *Enterobacteriaceae* üyesi yapan önemli bir özelliktir

(21). O polisakkariti tür içindeki suşları belirlemede epidemiyolojik önem taşır (21). Lipid A ise, endotoksin aktivitesinden sorumlu önemli bir virulans faktörüdür (21).

2.3.1.1. *Escherichia coli*:

Escherichia coli cinsi bakteriler gastrointestinal kanalda çok sayıda bulunurlar (21). Sepsiste en sık izole edilen gram negatif basillerdir (21). Toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonlarının % 80'den fazlası ve çoğu hastane kökenli idrar yolu enfeksiyonunun etkeni *E.coli*'dir (21). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli gastroenterit etkenlerinden biridir (21). Neonatal menenjit ve gastroenterit dışında *E.coli*'ye bağlı gelişen tüm enfeksiyonlar endojen kaynaklıdır (21).

Fakültatif anaerob mikroorganizmalardır (22). Peritriş kirpikleri sayesinde hareketli olmakla birlikte, hareketleri yavaştır (23). Aerobik koşullarda inkübe edildiğinde 37°C'de genel kullanım besiyerleri, MacConkey veya Eosin-Methylene-Blue (EMB) agarda kolayca ürerler (22). Besiyerinde, genellikle hafif kabarık, yuvarlak, düzgün, bir-iki mm. çapında, S tipi koloniler yaparlar (23). Daha nadiren mukoid M tipi veya R tipi koloniler de oluşturabilirler (23). Birçok şekeri asit ve gaz yaparak parçalarlar (22). *E.coli* türlerinin % 90'ı laktoz pozitifdir (22). *E.coli*'yi diğer *Enterobacteriaceae* türlerinden ayırt etmede en iyi yöntemlerden biri indol testidir. *E.coli* türlerinin % 99'u indol pozitif bulunur (22). Metil kırmızısı testi olumlu, Voges Proskauer olumsuzdur (22). Simon Sitrat agarda üremezler (22). Bazı kökenleri dışında üreyi parçalamazlar (22).

Mikroskopta kapsül varlığının görülmesi nadir olmakla birlikte, birçok köken polisakkarit yapıda M ve K antijeni içeren mikrokapsüle sahiptir (22). H antijeni içeren *E.coli* kökenleri çoğunlukla protein yapıda fimbria oluşturur (22). Fimbrialar, hücrelere ve yüzeylere tutunma özellikleri ile virulans rol oynarlar (22, 23).

E.coli türleri 60°C ısıda otuz dakika, oda ısısında ve uygun ortam koşullarında ise çok uzun süre canlı kalabilirler (22). *E.coli* kökenlerinin çoğu direnç plazmidi taşıyabilir, bu durum özellikle hastane ortamında dirençli suşlarla enfeksiyon gelişimine yol açar (22).

2.3.1.2. *Klebsiella*:

İnsan ve hayvanların gastrointestinal sistem florasında bulunan bakterilerdir (24). *Klebsiella* cinsinin üyeleri kolonilerinin mukoid görünümünden ve in vivo olarak mikroorganizmaların artmış virulansından sorumlu olan belirgin bir kapsüle sahiptirler (21). Bu grubun en sık izole edilen formları toplum veya hastane kaynaklı pnömoniye sebep olan *K.pneumoniae* ve *K.oxytoca*'dır (21). Otitis media, yara yeri, yumuşak doku ve idrar yolu enfeksiyonu, prostatit, bakteriyemi ve daha pek çok organ ve sistemlerde enfeksiyona yol açabilirler (21). Nozokomiyal ve fırsatçı enfeksiyonların en başta gelen etkenleri arasındadırlar (23).

Gram negatif hareketsiz, sporsuz, genellikle kapsüllü çomaklardır (21, 23). Gram boyamada kapsülü kolaylıkla seçilebilir (23). Katı besiyerinde büyük, mukoid koloniler oluşturması da polisakkarit kapsülüne bağlıdır (23). Uygunsuz koşullarda S ve R kolonilere dönüşebilirler (23). Kapsül aynı zamanda bakteri hücrelerini fagositozdan koruyan önemli bir virülans faktörüdür (23). *Klebsiella* cinsi bakteriler, ısıya dayanıksız olup nemli ortamda, 55°C'de otuz dakikada ölürler; kuruluğa ise oldukça dirençlidirler (23).

Aerob ve fakültatif anaerobtur (23). Diğer tüm *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde olduğu gibi oksidaz etkinlikleri yoktur. Üreyi yavaş hidrolize ederler (24). Ornitin dekarboksilaz aktivitelerinin olmaması ile *Enterobacter* türlerinden ayrılırlar

(24). *K.pneumoniae* indol negatif, *K.oxytoca* indol pozitifdir (24). *Klebsiella* türleri K antijenlerine bağlı olarak da tiplendirilirler (23).

2.3.2. Enterokoklar :

Enterokokların esas konakları insan ve hayvanların gastrointestinal sistemidir ve normal barsak florasının önemli bir kısmını oluştururlar (25). Klinik olarak en önemli iki türü *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'dur (26). İnsan dışkılarından en çok soyutlanan tür *E.faecalis*'tir (25). *E.gallinorum* ve *E.casseliflavus* da insan gastrointestinal sisteminin önemli birer kolinizantıdır ve yapısal olarak vankomisine dirençli olmalarından dolayı önemlidirler (26).

Üriner sistem enfeksiyonları, enfektif endokardit, bakteriyemi, intraabdominal enfeksiyonlar, yara ve yumuşak doku enfeksiyonları, menenjit gibi pek çok enfeksiyona neden olabilirler (27). Enterokok enfeksiyonlarının % 60'ı nozokomiyaldir (25). Tüm enterokokal enfeksiyonların % 80-90'ından *E.faecalis*, % 5-10'nundan *E.faecium* sorumludur (28). Ancak son yıllarda, vankomisine dirençli enterokokların ortaya çıkması nedeniyle bu oran gittikçe düşmeye ve *E. faecium* izolatları ön plana çıkmaya başlamıştır (27).

Enterokoklar tekli, ikili ya da kısa zincirler halinde bulunan gram pozitif koklardır (26, 27). Seçici olmayan koyun kanlı ve çukulatamsı agar besiyerinde 35-37 °C'de aerob şartlarda kolaylıkla ürerler (25, 26). EMB agar, enterokoklar için uygun bir besiyeri olmamakla birlikte, uzun inkübasyonda çok küçük koloniler halinde üreme görülebilir. Enterokok suşlarının çoğu eskülini % 40 safra varlığında hidroliz eder ve % 6.5 sodyum klorür varlığında üreyebilirler (25).

Sefalosporinler, aminoglikozidler ve trimetoprim-sulfametoksazol in vitro olarak enterokoklara karşı etkin görünseler bile, klinik olarak etkisizdirler ve enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamalıdır (25, 27). Aminoglikozitlere intrinsik direnç, hücre duvarından ilacın penetrasyonundaki azalma nedeniyledir ve bu problem hücre duvarı sentezini inhibe eden ajanlarla kombine kullanımında aşılmaktadır (25). Yüksek düzey aminoglikozid direncine neden olan genleri taşıyan enterokoklara karşı ise hücre duvarına etki eden antimikrobiyaller ile aminoglikozidlerin kombinasyonu dahi etkili değildir (25).

2.4. Kinolon Direnci

2.4.1. Kinolonların Etki Mekanizması:

Bakterilerde bulunan DNA giraz enzimi, DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve onarımında görev alır (29). Topoizomeraz IV ise replikasyon sırasında oluşan yavru DNA iplikçiklerinin birbirinden ayrılarak, yavru hücrelere geçmelerine yardım eder (29). DNA giraz (topoizomeraz II) enzimi *gyrA* geni tarafından kodlanan iki A alt birimi ile *gyrB* geni tarafından kodlanan iki B alt biriminden oluşmaktadır (29). Topoizomeraz IV ise *parC* geni tarafından kodlanan iki C alt birimi ve *parE* geni tarafından kodlanan iki E alt biriminden meydana gelir (29). Kinolonlar, enzim-DNA kompleksine bağlanarak, DNA giraz ve topoizomeraz IV'ü inhibe eder, replikasyonu engelleyerek bakterisidal aktivite gösterirler (30). Kinolonların bakterisidal etkilerinin ortaya çıkmasında DNA sentezinin inhibisyonu temel olmakla birlikte; farklı mekanizmaların da hücre ölümünde rol oynadığı sanılmaktadır (29). Ayrıca çok yüksek antibiyotik konsantrasyonlarında RNA ve protein sentezinin inhibisyonu yolu ile bakteriyostatik etki gösterdikleri de belirlenmiştir (29).

2.4.2. Kinolonlara Direnç Mekanizmaları:

Kinolon grubu antibiyotiklere direnç diğer antibiyotiklerde olduğu gibi doğal-intrensek ya da sonradan kazanılmış olabilmektedir (29). Bakterilerde kazanılmış kinolon direnci, çoğunlukla kromozomal mutasyonlar ile oluşmaktadır (29). DNA giraz ve topoizomerez IV'ü kodlayan genlerdeki mutasyonlar, bu enzimlerde yapısal değişikliğe neden olur, sonuç olarak kinolonların enzim-DNA kompleksine bağlanması engellenir (31, 32). Bakterilerde oluşan kromozomal mutasyonlar ayrıca, florokinolonların bakteriyel membrandan geçişini ve hücre içinde birikimini azaltarak, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinde yükselmeye neden olurlar (33).

Kinolon direnci çoğunlukla tek basamaklı spontan mutasyon gelişimi sonucu ortaya çıkmaktadır (30). Nalidiksik asitde karşı gelişen direnç sıklıkla bu şekilde oluşur (30). Yeni florokinolonlarda tek basamaklı mutasyon MİK değerlerinde yükselmeye yol açar; ancak duyarlılık sınırını aşacak seviyeye ulaşmadığından, antibiyogramda duyarlı sonuçlar bulunabilir (30). Yeni florokinolonlara karşı direnç gelişimi için en az iki basamaklı veya *E.coli*'de olduğu gibi bir dizi ardışık mutasyona ihtiyaç vardır (34, 35). Bununla birlikte duyarlı suşlarda MİK değerindeki artış gelecekteki direncin kötü habercisi olarak değerlendirilmelidir (34, 35).

Birincil hedefteki mutasyonun ardından ikincil hedefte mutasyon olması, basamaklı mutasyon olarak tanımlanır (36). Birincil ve ikincil hedefteki takip eden mutasyonlarla MİK değeri daha da artabilmektedir (36).

Florokinolonlarda kromozomal mutasyona bağlı direnç tipik olarak basamaklı şekilde gerçekleşir (31). Hedef enzimdeki birinci mutasyon sonrası *gyrA* ya da *gyrB* ve *parC* ya da *parE* genlerinde sırayla mutasyon oluşmasıyla meydana gelir (33).

Bir kez mutasyona uğrayan ve MİK değeri yükselen bir bakteride direnç gelişimi çok daha kolaydır; çünkü yüksek düzeyde olmayan kinolon konsantrasyonlarında sadece bu suşlar seçilecek, bunlarda meydana gelen bir veya fazla mutasyon sonucunda dirençli suşlar ortaya çıkacaktır (31, 32). Aynı anda birden fazla mutasyon olmasıyla direnç kazanımı ise çok düşük bir ihtimal olarak görünmektedir (31).

Gram (–) bakterilerde yüksek düzey florokinolon direncinden çoğunlukla *gyrA* genindeki mutasyonların sorumlu olduğu bulunmuştur, sadece *gyr B*'de oluşan mutasyon düşük düzeyde dirençle sonuçlanmaktadır (35).

Spontan mutasyon oluşma sıklığı seçilen antibiyotiğin türü ve antibiyotik konsantrasyonu ile doğrudan alakalıdır (33). Yeni florokinolonlarla seçilen gram (–) bakterilerde mutant oluşum sıklığı 10^{-6} ile 10^{-10} arasındadır (33). Bakteri cinsi ve kullanılan ajana bağlı olarak florokinolonların birincil ve ikincil hedeflerine karşı afiniteleri değişebilmekte, bu da oluşan mutasyona göre MİK değerlerinin farklı oranlarda artmasına neden olmaktadır (33). Örneğin nalidiksik asidin DNA giraza afinitesi yüksek, topoizomera IV'e karşı çok düşüktür, dolayısıyla DNA girazı kodlayan *gyr A*'daki tek bir mutasyon nalidiksik asit MİK değerinin otuz kata kadar yükselmesine neden olabilmektedir (33). Yeni florokinolonlarla yapılan çalışmalarda; bakterilerin giderek artan konsantrasyonda florokinolon içeren besi yerlerine seri pasajlanması sonucu, yüksek düzey florokinolon direnci geliştiği gösterilmiştir (33).

Bakteriyel effluks pompaları ile de florokinolon direnci gelişebilmektedir (30). Kinolonlar, gram (–) bakterilere dış membran porinlerinden difüzyon yoluyla girerek etki ederler (36, 37). Kromozal mutasyonları takiben bakterilerin iç ve dış membran porinlerinde oluşan değişiklikler ve sayılarının azalması sonucu kinolonların hücre içine girişleri azalır ve direnç meydana gelir (36, 37).

Kromozal mutasyonlar, kinolonlara karşı duyarlılığın azalmasının en sık sebebi olmakla birlikte; aktarılabılır plazmidler ile de direnç gelişimi söz konusu olabilir (33).

Plazmid aracılı direnç, sınıf I integron üzerinde bulunan *qnr* geninin transferi yoluyla gelişir (33). *Qnr* geni DNA giraz ve topoizomeraz IV'ü, kinolonların etkisinden koruyan bir pentapeptidi kodlamaktadır (33). *Qnr* geni, tek başına düşük düzey kinolon direncine neden olmasına rağmen; kromozomal farklı mekanizmaların birlikteliği ile yüksek düzey kinolon direncine yol açabilmektedir (29). Bugüne kadar yapılmış çalışmalara bakıldığında, plazmid aracılı kinolon direnç genlerinin sıklığının % 1 - % 50 gibi geniş bir aralıkta değiştiği görülmektedir (29).

2.4.2.1. *Escherichia coli* ve *Klebsiella*'da Kinolonlara Direnç:

E.coli ve *Klebsiella*'da *gyrA* mutasyonu sonucu DNA giraz'daki değişikliklere bağlı kinolon direnci geliştiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (31, 33). *Par E* genindeki mutasyonlara bağlı direnç daha nadirdir (31, 33). *GyrB*'deki nokta mutasyonları ise, daha düşük düzeyde dirence neden olmaktadır (33).

Mar genlerine bağlı porin kanallarında azalmanın ve AcrAB efluks pompasının fazla ekspresyonunun da *E.coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca*'da yüksek düzey direnç gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (31, 33, 38). Kinolonların hücre içinde birikiminin azalmasıyla oluşan bu tip direnç; *E.coli*'de sadece kinolonlara değil tetrasiklinler ve bazı beta laktam antibiyotikler gibi diğer sınıf antibiyotiklerin etkinliğini de azaltmaktadır (35, 39).

E.coli'de *nfxB*, *cfxB*, *norB* ve *norC* mutasyonları, kinolonlara, tetrasiklinlere, kloramfenikol ve birçok beta laktam antibiyotiğe karşı direnç gelişimi ile sonuçlanabilmektedir (38). Özellikle Omp F adlı dış membran proteinini kodlayan *nfxB* genindeki mutasyonların kinolonların hücre içine girişini azalttığı saptanmıştır (31). *SoxRS* geni ise bakterinin süperoksit stresine karşı adaptasyonunda görevlidir (31).

SoxRS ve *mar* genlerinin *E. coli*'de gözlenen kinolon direncinin yaklaşık % 15'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (31).

Poirel ve ark. Türkiye'de yaptıkları çalışmada, bir *K.pneumoniae* suşunda farklı plazmitler üzerinde *qnrB1* ve *aac(6')-Ib-cr* genlerini saptamışlar, ayrıca *aac(6')-Ib-cr* geninin GSBL oluşturan *E.coli* ve *Klebsiella* izolatlarının % 78'inde bulunduğunu göstermişlerdir (29). Öktem ve ark. yaptıkları çalışmalarda, dört *K.pneumoniae* ve bir *E.coli* suşunda *qnrA* geni, bir başka *K.pneumoniae* izolatında *qnrB* geni saptamışlardır (29). Özgümüş ve ark. bir *E.coli* ve bir *K.pneumoniae* suşunda *qnrS* geni varlığını tespit etmişlerdir (29).

2.4.2.2. Enterokoklarda Kinolonlara Direnç:

Florokinolonların hedefleri gram (+) ve gram (–) bakterilerde farklılık gösterebilir (40). Gram (–) bakterilerde, florokinolonların ilk hedefinin DNA giraz olduğu bildirilmiştir (29). Gram (+) bakterilerde ise hedefin, *Staphylococcus aureus* için gösterilmiş olduğu gibi topoizomeraz IV olduğu düşünülmektedir (40). *Streptococcus pneumoniae*'da hedef florokinolona göre değişebilmektedir (40). Enterokoklarda florokinolonların ilk hedefi halen kesin olarak belirlenememiştir (40). Bazı çalışmalarda enterokokal *gyr A*'daki tek bir mutasyonun florokinolon direncine yol açtığı gösterilmiştir (40). Kanematsu ve ark. topoizomeraz IV'ü kodlayan *parC* genindeki tek bir mutasyonun *E.faecalis*'te düşük düzeyde florokinolon direncine neden olduğunu bulmuşlardır (40). Bazı araştırmacılar, *E.faecium*'da hedef enzimin kullanılan florokinolona göre değişiklik gösterdiğini savunmaktadır (40).

Florokinolonların enterokoklara karşı aktiviteleri diğer bakterilere oranla düşüktür. Bunun nedeni halen tam açıklanamamış olmakla birlikte, kinolonların enterokokal giraz afinitesinin düşük olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (40).

E.faecalis ve *E.faecium*'da florokinolon direncinin *gyrA* ve *parC* genlerinde bulunan “kinolon-direncini-belirleyen bölge” (quinolone-resistance-determining region)'deki mutasyonlar sonucu geliştiğine dair kanıtlar mevcuttur (41). Yüksek düzeyde florokinolon direncine sahip enterokoklarda *gyrA* ve *parC*'nin kodladığı aminoasitlerde yer değişimi olduğu bulunmuş, düşük düzeyde dirence sahip izolatlarda aminoasit değişikliği saptanmamıştır (41). *E.faecalis*'te florokinolon direncine sebep olan bir effluks pompası (EmeA) da tanımlanmıştır (41).

2.5. Beta Laktam Antibiyotik Direnci ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar

2.5.1. Beta Laktam Antibiyotiklerin Etki Mekanizması:

Beta laktam antibiyotikler, hücre duvar sentezinin transpeptidasyon basamağını katalizleyen penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanıp, hücre sentezini inhibe ederek bakterinin lizisine neden olurlar (42).

Beta laktam antibiyotikler, günümüzde en sık kullanılan antibakteriyel ajanların başında gelmektedir (43). Yaygın kullanımının bir sonucu olarak beta laktam antibiyotiklere dirençli patojen enfeksiyonları giderek artmaktadır (43).

2.5.2. Beta Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları:

1. PBP'lerde oluşan değişikliklerle antibiyotiğin hedefine bağlanmasının engellenmesi:

Kromozomal mutasyonlarla ortaya çıkmakta ve gram pozitif bakterilerde daha yaygın görülmektedir (44). Bu tip direnç; PBP'nin beta laktam afinitesinin azalması, PBP sayısının azaltılması veya beta laktam afinitesi düşük yeni PBP'lerin sentezi yoluyla gelişebilir (43).

2. İlacın hedefine etkin konsantrasyonda ulaşamaması:

Dış membran proteinlerinde oluşan değişikliklerle ilacın hücre içine girişinin azaltılması yoluyla veya akif pompa (effluks) sistemleri ile antibiyotiğin hücre içinde birikimi engellenmesi yoluyla meydana gelir (44).

3. Beta laktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi:

Beta laktam antibiyotiklere direncin en sık görülen sebebidir (42). Beta laktamaz enzimleri yapısal olarak PBP'lere benzerler ve beta laktam halkasındaki siklik amid bağlarını parçalayarak etki gösterirler (44).

2.5.3. Beta Laktamazların Sınıflandırılması:

Beta laktamazlar, Ambler moleküler sınıflandırması ve Bush-Jacoby-Mederios fonksiyonel sınıflandırma şemasına göre sınıflandırılabilir (44).

Ambler sınıflamasında beta laktamazların fenotipik özelliklerden çok, enzimleri kodlayan aminoasit dizi benzerlikleri önemlidir. A, C ve D sınıfı beta laktamazlar, aktif yerlerinde serin içerirlerken; B sınıfı beta laktamazlar, metallo-beta laktamazlardır ve aktif bölgelerinde çinko atomu bulunur (44).

Ambler sınıflandırması:

Grup A, büyük oranda plazmid kontrolündeki beta laktamazları içerir (44). Grup B, karbapenemaz aktivitesine sahip metallo-beta laktamazlardır (44). Grup C,

çoğunlukla kromozom kontrolünde olan sefalosporinazlardır. Kromozomal *AmpC* geni tarafından kodlanmaktadır (44). Grup D, oksasilineazlardır (44).

Bush-Jacoby-Mederios sınıflandırma sistemi:

Bu sistemde beta laktamaz enzimleri biyokimyasal özellikleri ve substrat profillerine göre dört gruba ayrılmışlardır (45). Bugün için en geçerli kabul edilen sınıflamadır (45).

Grup 1: Ambler sınıflandırmasında grup C’de yer alırlar. Kromozomal *AmpC* beta laktamazlar ve ayrıca plazmid kontrolündeki FOX-1, LAT-1, MIR-1, BIL-1 enzimleri bu grupta yer almaktadır (45). Plazmid kontrolünde olan *AmpC* beta laktamazlar da tespit edilmiştir (44).

Enzim ifadesi indüklenebilen, yüksek düzeyde-yapısal veya düşük düzeyde-yapısal olabilir (46). İndüklenebilir enzim normalde bir baskılayıcı mekanizma ile düşük düzeyde sentezlenirken, ortama bir penisilin ya da sefalosporin eklendiğinde enzim sentezinde birkaç yüz kat artış olabilmektedir (46). Ortamdan indükleyici uzaklaştırıldığında enzim sentezi normale dönmektedir (46). İndüklenebilir kromozomal beta laktamaz taşıyan gram (–) bakterilerde normalde 10^{-5} - 10^{-7} arasında bir sıklıkla baskılanmış mutantlar bulunur (45). Böyle bakterilerle oluşan enfeksiyonların bir indükleyici antibiyotik ile tedavisi sırasında, duyarlı bakterilerin ortadan kalkması ve antibiyotik etkisine dirençli doğal mutantların ortamda çoğalması ile tedavi başarısızlıkları olabilmektedir (45). Bu baskılanmış mutantlarda beta laktamaz enzimlerinin sentezi devamlı ve yüksek düzeyde olmaktadır (46). Klinikte bu tip direnç çok sık rastlanmaktadır (46). Dirençli mutantların seçilmesi; enfeksiyon yerindeki bakteri yoğunluğuna, ilaç düzeyine ve kullanılan beta laktam ajanın indükleme özelliğine göre değişebilir (46).

Grup 1’de yer alan beta laktamazlar, klavulanik asit ve sulbaktama dirençlidirler, ancak aztreonam ve kloksasiline ile inhibe olurlar (45). Karbapenem grubu antibiyotikler

güçlü indüksiyon yapmakla birlikte, indüklenebilir beta laktamaz sentezleyen bakterilere karşı etkinlikleri iyidir (46).

Grup 2: En geniş kategoriye oluşturan gruptur (45). Bu gruptaki bütün enzimler Ambler sınıflamasında grup A ve D’de yer almaktadır (45). Bu beta laktamazlar penisilinleri, sefalosporinleri, kloksasilini, karbenisilini, karbapenemleri ve monobaktamları hidroliz etmelerine göre 6 alt gruba (2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f) ayrılırlar (45). Burada klinik önemi daha çok olan 2b, 2d ve 2f’den bahsedilecektir.

2b: Bu enzimlere ampisilin, karbenisilin, tikarsilin, sefalotin gibi beta laktam antibiyotiklere direnç oluşturmaları nedeniyle geniş spektrumlu denilmiştir (45). Plazmid kontrolündeki enzimlerin en büyük grubunu oluştururlar (46). Bunlar içinde en sık saptanan enzimler TEM-1 ve SHV-1’dir (46). Yeni sefalosporinler ve monobaktamlara; klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta laktamaz inhibitörlerine duyarlıdırlar (46). TEM-1, TEM-2 ve SHV-1, *Enterobacteriaceae* ailesinde yaygın olarak bulunur (47). TEM-1, ampisilin dirençli gram negatif basillerde en sık rastlanan beta laktamaz enzimidir (47).

Grup 2be ve 2br’de bulunan TEM ve SHV grubu enzimler, klinik izolatlarda yaygın olmaları ve plazmidlerce taşınmaları nedeniyle önem taşımaktadırlar (46).

2be: Son yıllarda özellikle *Klebsiella* ve *E. coli* suşlarında bildirilen, TEM veya SHV enzimlerden köken alan bu enzimler, “genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar” olarak adlandırılmaktadır (45, 46). Sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonam gibi yeni kuşak beta laktam antibiyotikleri hidrolize ederler; sefoksitin ve sefotetana, ayrıca klavulanik asit gibi beta laktamaz inhibitörlerine ise duyarlıdırlar (46).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar fenotipik olarak kromozomal AmpC beta laktamazlar ile benzerlik gösterirler; ancak GSBL’ler klavulonik asit ile inhibe olurken Amp C beta laktamazlar klavulonik aside dirençlidir (44).

2br: Klavulanik asitten etkilenmeyen, geniş spektrumlu beta laktamazlardır (45).

2d: OXA enzimleri bu gruptadır (45). Grup 2'nin diğer alt gruplarında bulunan tüm enzimler, Ambler sınıflamasında grup A'da yer alırken, 2d'de bulunan enzimler grup D'de yer alır (45). Bu enzimlerin önemi, klavulanik asit ve sulbaktama dirençli olmaları ve hastane enfeksiyonlarından izole edilen bakterilerde saptanmalarıdır (46). GSBL'lere benzeyen önemli özellikleri nedeniyle çoğunlukla birlikte ele alınırlar (47).

2f: *Enterobacter cloacae* ve *Serratia marcescens*'in karbapenemleri hidrolize eden enzimleri bu grupta bulunur (46). Klavulanik asit ile inhibe olmazlar (47).

Grup 3 (metallo-beta laktamazlar) : Ambler sınıflamasında grup B'de yer almaktadırlar (44). Kromozomal veya plazmidik olabilirler (45). Monobaktamlar hariç tüm beta laktamları ve karbapenemleri hidrolize ederler (45). EDTA ile inhibe olmaları ve beta laktamaz inhibitörlerinden etkilenmemeleri nedeniyle kolay tanınırlar (43). Sıklıkla etki spektrumlarını genişletecek bir diğer enzimle birlikte üretilirler (43). Bu enzimlerin a, b, c olmak üzere üç alt grubu tanımlanmıştır (43)

Grup 4: Klavulanik asit ile pek de iyi inhibe olmayan küçük bir penisilinazlar grubundan oluşur (45). Büyük çoğunluğu kromozomaldır (45). Yapıları henüz tam olarak anlaşılamamış ve moleküler sınıfları henüz belirlenememiştir (45).

2.5.4. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar:

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazların tanımı konusunda halen tam bir görüş birliğine varılamamıştır (47). Bununla birlikte yaygın kabul edilen tanımlamaya göre: GSBL'ler penisilinleri, birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinleri ve

monobaktamları hidrolize eden; klavulonik asit gibi beta laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan; karbapenemlere ve sefamisinlere karşı etkisiz beta laktamaz enzimleridir (47).

Ambler sınıflamasına göre grup A'da, Bush-Jacoby-Mederios sınıflandırma sistemine göre grup 2be'de yer alırlar. GSBL üreten bakteriler ilk olarak 1987'de keşfedilmiştir (48). GSBL'lerin plazmidle taşınan TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 beta laktamaz genlerinde meydana gelen basit nokta mutasyonları sonucunda ortaya çıktığı bulunmuştur (48). Günümüzde GSBL'lerin 200'den fazla türü tanımlanmıştır (48).

SHV grubu beta laktamazlar klinik izolatlarda en sık rastlanan GSBL'dir (47). Birçok *Enterobacteriaceae* izolatında SHV grubu beta laktamaz üretimi gösterilmiştir (47). Sıklıkla kromozomal bir enzim olan SHV-1, SHV grubu enzimlerin öncüsüdür ve en sık *K.pneumoniae*'da bulunmaktadır (44).

TEM grubu beta laktamazlar, *E.coli* ve *K.pneumoniae* başta olmak üzere, *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde sık görülürler (44). TEM-7 ve TEM-12 amoksisilin-klavulonat ile inhibe olmamalarına rağmen GSBL olarak kabul edilir (47). TEM-1, TEM-2 ve TEM-13 ise GSBL değildir (47).

CTX-M tipi GSBL'ler sefotaksime karşı yüksek hidrolitik aktivite gösterirler (47). Genellikle sefotaksim MİK değerlerinin seftazidimden daha fazla yükselmesine neden olurlar; ancak seftazidim direncine neden olan alt grupları da mevcuttur (44, 47). Toho-1 ve Toho-2 beta laktamazlar yapısal olarak CTX-M tipi beta laktamazlara benzerler (44).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlara en çok *Enterobacteriaceae*'larda rastlanmakla birlikte, son yıllarda diğer patojen bakteriler arasında da hızla yaygınlaşmaktadırlar (49). Nadir *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında TEM-42 üretimi gösterilmiştir (44). SHV tipi GSBL üreten *P.aeruginosa* suşları da saptanmıştır (44). *P.aeruginosa*'da bulunan OXA tip GSBL'ler ilk olarak Türkiye'de gösterilmiştir

(47). İlk kez bir Türk hastada gösterilmiş olan PER-1, *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp'de bulanabilmektedir (44, 47).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten bakterilerle enfeksiyon riskini artıran çeşitli faktörler; uzun süre hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde bulunma, idrar sondası, venöz kateter uygulamaları gibi çeşitli girişimler ve geniş spektrumlu beta laktam antibiyotik kullanımı gibi faktörlerlerdir (49).

Penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama, in vitro testlerde duyarlılık saptansa da; bu antibiotikler GSBL üreten bakteri enfeksiyonlarında kullanılmamalıdır (49, 50). “İnokulum etkisi” denilen bu durum, şöyle açıklanabilir; bakteriler antibiyotik duyarlılık testlerinde önerilen inokulum düzeylerinde duyarlı bulunur ancak; enfeksiyon bölgesinde bakteri yoğunluğunun artmasıyla antibiyotiğin MİK düzeyleri yükselir ve tedavi başarısızlığı ortaya çıkabilir (50). Bu nedenle GSBL üretiminin gösterilmesi önemlidir (49). GSBL üreten suşlarda test sonuçları duyarlı gibi görünse de tüm penisilinlere, sefalosporinlere ve aztreonama dirençli olarak rapor edilmelidir (50).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten kökenlerin saptanmasında disk difüzyon yöntemi, dilüsyon yöntemleri, çift disk sinerji testi, klavulonat içeren agara ekim ve üç boyutlu test gibi değişik yöntemler kullanılabilir (44). GSBL üretimini saptamada en sık kullanılan yöntem ise, günlük uygulanması kolay ve üzerinde en fazla araştırma yapılmış olan çift disk sinerji testidir. Bu yöntemde beta laktam antibiyotik ve beta laktamaz inhibitörleri arasında sinerji varlığı araştırılır (49). Tüm bunlar tarama testleridir; GSBL varlığının kesinleştirilmesi amacıyla doğrulama testi yapılması gerekmektedir. Sefalosporin-klavulonat kombinasyon diskleri ile difüzyon testi, Broth mikrodilüsyon yöntemi, E-test ve moleküler yöntemler GSBL varlığını çok yüksek özgüllük ve duyarlılıkla saptayan yöntemlerdir ve doğrulama testi olarak kullanılırlar (44).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten bakterilerin, hastane ve toplum kökenli enfeksiyon etkeni olarak görülme sıklıkları artmakta ve genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından tedavilerinde güçlüklerle karşılaşmaktadır (44, 49).

Değişik ülkelerde ve merkezlerde yapılan çalışmalar beta laktam antibiyotiklere direncin giderek arttığını ve bunun dünya çapında bir sorun olduğunu göstermektedir (49). GSBL pozitif suşlar değişik mekanizmalarla diğer antibiyotik sınıflarına da gittikçe artan oranda direnç geliştirmekte olup, eğer önlem alınmazsa gelecekteki antibiyotik seçeneklerimizin son derece kısıtlanacağı öngörülmektedir (49).

2.6. *Escherichia coli* ve *Klebsiella* İzolatlarında Kinolon Direnci ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Pozitifliği Sıklığı

Bakteriyel direnç, hastanede yatış süresinin uzamasına, antibiyotik kullanımının, morbidite, mortalite ve maliyetin artmasına neden olan; giderek büyüyen bir problemdir (51). Antibiyotik kullanımına bağlı bakterilerde direnç gelişiminin saptanması, antibiyotiklerin keşfi kadar eskidir (34). Direnç genlerinin büyük kısmı antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önce doğada mevcuttur, bu antibiyotiklere maruz kalınması sonucu dirençli bakteriler kolayca seçilir ve direnç giderek yaygınlaşmaya başlar (34). Kinolon direncinin klinik önem arz etmesi için kinolonların kullanıma girmesinin ardından yaklaşık on yıl kadar bir süre geçmesi gerekmiştir (30).

İngiltere’de 1993’de bakteriyemilere sebep olan etkenlerin sadece % 1’i siprofloksasin dirençliken, 2001’de bu oranın % 6’ya, 2007’de % 23’e yükseldiği bildirilmiştir (52).

Ena ve ark. yaptıkları çalışmada; üriner kateterizasyon varlığının (OR=2.92, % 95 CI 1.1-8.5, P=0.048), üriner sistem patolojisi (prostetik obstrüksiyon, tekrarlayan üriner

sistem enfeksiyonu, neoplazm, ürolitiaz) bulunmasının (OR=7.98, % 95 CI 2.7-3.1, P<0.001) önceden kinolon kullanım öyküsünün (OR=19.09, % 95 CI 2.2-166.5, P=0.008) ve 65 yaş üstünde olmanın (OR=6.48, % 95 CI 2.2-19.1, P<0.001) florokinolon dirençli *E.coli* ile idrar yolu enfeksiyonu gelişimi riskini artırdığını bulmuşlardır (53).

Türkiye’de yapılmış çok merkezli bir çalışmada idrar kültürü alınma tarihinden önceki bir yıl içinde, iki kez veya daha fazla siprofloksasin kullanım öyküsünün (OR=2.8, % 95 CI 1.38-5.47, P=0.004), elli yaşın üzerinde olmanın (OR=1.6, % 95 CI 1.08-2.47, P=0.02) ve komplike idrar yolu enfeksiyonu tanısının (OR=2.4, % 95 CI 1.54-3.61, P<0.001) üropatojen *E.coli* suşlarında siprofloksasin direnci riskini artırdığı tespit edilmiştir. Bir yıl öncesine kadar siprofloksasin kullanım öyküsü olan hastalarda GSBL (+) *E.coli* oranının iki kat fazla olduğu da saptanmıştır (13).

Toplum kökenli febril idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış hastaların değerlendirildiği Hollanda’da yapılmış bir çalışmada; 420 hastadan izole edilen *E.coli* suşlarının % 12’sinin florokinolonlara dirençli olduğu bulunmuştur. Florokinolon direncine sahip izolatların % 14’ünün GSBL ürettiği gösterilmiştir. Kinolonlara duyarlı suşların % 1’den azında GSBL pozitifliği izlenmiştir. Altı ay öncesine kadar geçen zamanda florokinolon kullanım öyküsü olmasının, kinolon dirençli bakteriyel enfeksiyon riskini 17.5 kat (OR=17.5, % 95 CI 6.0-50.7) artırdığı saptanmıştır (54).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle GSBL (+) *Enterobacteriaceae* üyelerinin etken olduğu enfeksiyonlar önemli bir problemdir (49). Son on yıl içerisinde CTX-M tip beta laktamaz üreten gram negatif basillerin sayısında dramatik bir artış görülmüştür (55). Dünyanın birçok bölgesinde GSBL üreten *Enterobacteriaceae*’ların içinde başı çeken *E.coli*, yerini *Klebsiella* türlerine bırakmaya başlamıştır (55).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Klebsiella* spp. ve *E.coli* ile enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, yakın

zamanda antibiyotik kullanımı, tek bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (OR=1.10, % 95 CI 1.03-1.18, P=0.06). Aynı çalışmada GSBL (+) bakterilerle enfeksiyonun hastanede yatış süresini belirgin şekilde uzattığı da gösterilmiştir (P=0.01) (56).

İsrail’de yapılmış bir çalışmada GSBL (+) *Enterobacteriaceae*’ya bağlı enfeksiyonu olan hastaların % 20’sinde hiçbir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (55).

Başka bir çalışmada 1999-2004 yılları arasında, idrar kültürlerinden elde edilen *E.coli* izolatlarında GSBL pozitifliği oranının % 0.2’den % 5.5’e yükseldiği tespit edilmiştir. Florokinolon kullanım öyküsü, (OR= 12.98, % 95 CI 1.81-106.51, P=0.017) ve üriner kateterizasyon varlığının (OR= 2.64, % 95 CI 1.01-6.88, P=0.047) GSBL (+) *E.coli* ile enfeksiyon riskini artırdığı bulunmuştur (57).

Türkiye’nin de bulunduğu, Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika’da çok merkezli yapılmış altı çalışmanın dahil edildiği bir derlemede, 983 klinik *Enterobacteriaceae* izolatında GSBL üretimi değerlendirilmiştir. GSBL (+) suşların % 87.6’sının *E.coli* olduğu; *E.coli* izolatlarının % 33.5’inin, *Klebsiella* izolatlarının % 39.7’sinin GSBL ürettiği görülmüştür. Yakın zamanda antibiyotik kullanımı (OR= 1.8, % 95 CI 1.2-2.6), ve hastanede yatış öyküsü (OR= 2.9, % 95 CI 1.9-4.4), uzun süreli bakım evinde yaşama (OR= 7.5, % 95 CI 3.5-16.3), 65 yaşın üstünde olma (OR=2.4, % 95 CI 1.6-3.6) ve erkek cinsiyet (OR= 2.5, % 95 CI 1.7-3.7) GSBL (+) *Enterobacteriaceae* ile enfeksiyon için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (55).

Aynı çalışmada beta laktam dışı antibiyotik dirençleri de incelenmiş, GSBL (+) *Enterobacteriaceae* izolatlarında siprofloksasin direnci % 71.3 - 82.2 arasında saptanmıştır. CTX-M tipi beta laktamaz üreten *Enterobacteriaceae*’ların siprofloksasine daha dirençli (% 81.6 vs % 52.2, P<0.001); trimetoprim-sulfametoksazole ise daha duyarlı olma eğiliminde (% 45.1 vs % 81.3, P<0.001) oldukları görülmüştür. Türkiye’den elde edilen izolatlarda amoksisilin-klavulonat direnci diğer ülkelere göre daha yüksek izlenmiştir (% 73.2 vs % 33.8, P<0.001) (55).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten klinik *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada, 361 bakteri izolatının % 18.8'inin çoklu ilaca (florokinolon, trimetoprim-sulfametoksazol ve aminoglikozitlere) dirençli olduğu gösterilmiştir. Çalışma sürecinde 1997'den 2002'ye kadar bu bakterilerde çoklu ilaç direnci oranının % 12.5'ten % 26.9'a yükseldiği gözlenmiştir. GSBL (+) *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında toplam florokinolon direnci % 57.6 saptanmıştır. *Klebsiella* izolatlarında florokinolon direncinin, *E.coli*'den daha fazla olduğu bulunmuştur. GSBL (+) *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında çoklu ilaca direnç gelişimi için tek bağımsız risk faktörünün mikroorganizmanın türü (*K.pneumoniae*) olduğu gösterilmiştir (OR=11.69, % 95 CI 5.26-25.92, P<0.001) (58).

Türkiye'den yapılmış başka bir çalışmada kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olan GSBL (+) *E.coli* ve *Klebsiella* izolatlarında florokinolon direnci % 73.4 saptanmıştır (59).

Asya-Pasifik ülkelerinde komplike idrar yolu enfeksiyonu tanılı hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarının yarısına yakınının siprofloksasin ve levofloksasine dirençli olduğu, % 33'ünün GSBL ürettiği gösterilmiştir. Hindistan'da *E.coli*'ye bağlı komplike idrar yolu enfeksiyonlarının % 60'ının GSBL (+) suşlarla meydana geldiği bildirilmiştir (11).

Türkiye'den on üç merkezin katıldığı bir çalışmada 438 nozokomiyal *E.coli* izolatı için in vitro siprofloksasin direnci % 58, GSBL pozitifliği % 42 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, 444 nozokomiyal *Klebsiella* izolatı için siprofloksasin direnci % 17.8, GSBL pozitifliği % 41.4 bulunmuştur (60).

Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Programı kapsamında, 2000-2003 yılları arasında Türkiye'de dokuz merkezden elde edilmiş 2530 nozokomiyal *Enterobacteriaceae* izolatında GSBL pozitifliği araştırılmıştır. Elde edilen bakterilerin % 39.5'inin *E.coli*, % 34.2'sinin *Klebsiella* spp.

olduğu görülmüştür. GSBL pozitifliği oranı *K.pneumoniae*'da % 48.7, *K.oxytoca*'da % 27.3, *E.coli*'de % 19.5 bulunmuştur. Siprofloksasin direnci *Klebsiella* suşlarında % 27, *E.coli* suşlarında % 42 saptanmıştır. GSBL (+) *K.pneumoniae* izolatlarında siprofloksasin direncinin % 40'a ulaştığı gözlenmiştir (61).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten bakterilere bağlı, toplum kökenli enfeksiyon sıklığı da giderek artmaktadır. Toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış hastalardan elde edilen 82 *E.coli* izolatının değerlendirildiği, 2004-2005 yılları arasında Türkiye'de yapılmış bir çalışmada; GSBL pozitifliği % 21 saptanmıştır (62). Daha yakın zamanda ülkemizde yapılan başka bir çalışmada toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonu tanılı hastalardan izole edilen 464 *E.coli* suşunda GSBL üretimi değerlendirilmiş; komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan suşlarda GSBL pozitifliği % 6.3, komplike idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan suşlarda % 17.4 saptanmıştır (63).

2.7. Enterococcus İzolatlarında Kinolon Direnci Sıklığı

Enterokoklar, doğada ve insan gastrointestinal sisteminde yaygın olarak bulunan bakterilerdir. Yakın zamana kadar klinisyenler tarafından fazla önemsenmezlerken; son yıllarda özellikle hastanede yatan hastalarda sorun yaratan dirençli patojen mikroorganizmalar olarak gündeme gelmektedirler (64). Bakteriyemiye neden olan etkenler arasında enterokokların Kuzey Amerika'da dördüncü, Avrupa'da beşinci sırada geldikleri bildirilmiştir (64). Penisiline ve glikopeptidlere dirençli enterokokal enfeksiyonlar, tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle klinik önem arz etmektedir (64). Kinolonlar, enterokokal enfeksiyonların ampirik tedavisinde, birincil seçenek olarak görülmediğinden, enterokoklarda kinolon direnci ile ilgili yapılmış çalışmalar görece daha az sayıdadır. Bununla birlikte klinik *Enterococcus* izolatlarında florokinolonlara direnç, yüksek oranlara çıkabilmektedir.

Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada florokinolonlara dirençli ve duyarlı *Enterococcus* suşlarına bağlı idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış hastalar karşılaştırılmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların ($P=0.04$), enfeksiyon gelişiminden önceki iki hafta içerisinde hastanede yatış öyküsünün ($P=0.04$) ve yakın zamanda beta laktam - beta laktamaz inhibitör kombinasyonu ($P<0.001$), geniş spektrumlu sefalosporin ($P<0.001$) ve klindamisin ($P=0.04$) kullanımı olmasının; enterokoklarda florokinolon direnci riskini artırdığı belirlenmiştir (65).

Brezilya'da yapılmış bir çalışmada, klinik enterokok suşlarında siprofloksasin direncinin 2006-2009 yılları arasında % 51.4 - 77.5 gibi yüksek düzeylerde seyrettiği; ancak yıllar içinde direnç oranlarının artış göstermediği bulunmuştur (64).

Suudi Arabistan'da yapılmış bir başka çalışmada, 2002-2005 yılları arasında klinik enterokok izolatlarında florokinolon direncinin % 20 ile % 57 arasında değiştiği gözlenmiştir; yıllara göre düzenli bir artış veya azalma, yine gösterilememiştir (66).

E.faecium izolatlarında penisilin, vankomisin gibi birçok antibiyotiğe direncin sık görülmesine paralel şekilde; florokinolon direnci de *E.faecalis* izolatlarından daha yüksek oranlarda izlenmektedir (67). Ancak enfeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen enterokok türü olması nedeniyle, siprofloksasin direnci ile ilgili yapılmış araştırmaların çoğunda *E.faecalis* değerlendirilmiştir.

Polonya'da 2000-2002 yılları arasında yapılmış bir çalışmada 205 klinik *E.faecalis* suşunun % 53.7'sinin siprofloksasine duyarlı veya orta duyarlı olduğu görülmüştür. Yüksek düzey siprofloksasin direncine sahip izolatların moksifloksasine de direnç gösterdiği saptanmıştır (68).

Yakın tarihli Japonya'da yapılmış bir çalışmada, hastanede yatan hastalardan elde eden idrar yolu enfeksiyonu etkeni *E.faecalis* suşlarının % 35.7'sinin florokinolon dirençli olduğu bulunmuştur (69).

2.8. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi Sonrası Gelişebilen Enfeksiyonlar

Günümüzde PSA değerine göre TRUSPB uygulaması, prostat kansinomu tanısında standart bir metottur (2). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 700.000 TRUSPB yapılmaktadır (2). Güvenilir, iyi tolere edilen, komplikasyonu nadir bir uygulama ise de, bütün invazif girişimler gibi tamamen risksiz değildir (70, 71). TRUSPB'nin majör komplikasyonları cerrahi müdahale gerektirecek kadar çok rektal kanama (% 0.6) ve akut üriner retansiyondur (% 0.2-2.6) (2, 70, 72). En sık olarak hemorajik komplikasyonlar görülür (70). TRUSPB yapılan 1529 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada gross hematüri % 4.1 oranında görülmüştür (70). Bununla birlikte çalışmaların çoğunda gross hematüri ve hafif düzeyde hematüri ayırımı yapılmamıştır. Çeşitli yayınlarda hematüri % 13-58, hematospermi % 1-45, rektal kanama % 0.9-37, anal ağrı % 0.5, miksiyon güçlüğü % 2.5 oranında bildirilmiştir (2, 70-72).

Üriner sistem enfeksiyonu, hemorajik komplikasyonlardan sonra TRUSPB'nin en sık rastlanan komplikasyonudur (4). Ciddiyetine göre hem majör hem de minör komplikasyonlar arasında yer alabilir (2). TRUSPB sırasında rektal mukozada, prostata uzanan küçük bir perforasyon oluşmakta; bu da rektal florada bulunan bakterilerin prostat dokusu, kan damarı veya idrar içine inokülasyonuna neden olmaktadır (73). Antibiyotik profilaksisi alan hastalarda TRUSPB sonrası basit alt üriner sistem enfeksiyonu % 1.2-11.3 oranında görülebilirken; yüksek ateşli enfeksiyon tablosu ile daha nadiren, % 1.4-4.5 oranında karşılaşılmaktadır (2, 4, 74). Ancak yapılan çalışmaların bir kısmında asemptomatik bakteriürisi olan hastalar da idrar yolu enfeksiyonu olarak kabul edilmiştir. Sepsis ise prostat biyopsisine bağlı gelişen en ciddi komplikasyondur ve % 0.1-2.7 oranında saptanabilir (2-4, 52, 75).

Prostat biyopsisinin enfektif komplikasyonları üç başlık altında toplanabilir: üriner sistem enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonları (prostatit, abse vb...) ve bakteriyemi

(70). Yapılan araştırmalarda TRUSPB sonrası bakteriyemi % 0.4-1.6 arasında bildirilmiştir (52, 75, 76). TRUSPB yapılan 457 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada prostatit % 1.3 oranında gözlenmiştir (77). Başka bir çalışmada 177 hasta değerlendirilmiş, biyopsi sonrası prostatit sıklığı % 0.6, orşit sıklığı da yine % 0.6 oranında bulunmuştur (71). TRUSPB yapılan 739 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada beş hastada (% 0.7) 13-143 gün içinde epididimit geliştiği gösterilmiştir (78).

Prostat biyopsisi sonrası enfeksiyöz komplikasyonlar içinde en sık üriner sistem enfeksiyonları ile karşılaşılmaktadır; bununla birlikte TRUSPB bakteriyemiye yol açabildiğinden, esasen hematogen veya lenfatik bakteri yayılımıyla oluşabilen her türlü enfeksiyonun gözlenebileceği akılda tutulmalıdır. Sınırlı sayıda olmakla birlikte TRUSPB sonrası fornier gangreni (73), akut bakteriyel menenjit (79, 80) ve epidural abse (81, 82) olguları da bildirilmiştir.

Prostat biyopsisi sonrası enfeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen bakteriler başta *E.coli* olmak üzere *Enterobacteriaceae* ailesi yeleri (*Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Proteus* spp.) 'dir (6, 83). *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp. ve *Staphylococcus saprophyticus* da sık rastlanan diğer patojenlerdir (6, 83). *Bacteroides* spp, *Peptococcus* spp, *Peptostreptococcus* spp. ve *Clostridium perfringens*'e bağlı anerobik enfeksiyon görülebilir ancak nadirdir (83).

Ampirik tedavi hastanın klinik prezentasyonuna göre belirlenir. Tedavi ncesi mutlaka idrar ve yüksek ateş varsa, kan kültürleri alınmalıdır. Hastanın klinik durumu kötüyse tedaviye karbapenemlerle başlanması önerilmektedir (3, 84). TRUSPB yapılan sağlık alışanlarında GSBL (+) mikroorganizmalara bağlı komplikasyon gelişme riski yüksektir; profilaksi ve işlem sonrası enfeksiyon gelişirse, tedavi seçiminde bu durumun dikkate alınması gereklidir (85).

2.9. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisinde Antibiyotik Profilaksisi

Daha önce bahsedildiği gibi TRUSPB işlemi sonrasında fatal seyirli ciddi enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Antibiyotik profilaksisi verilmediği durumda prostat biyopsisi sonrası bakteriyeminin % 100, üriner sistem enfeksiyonunun % 87, yüksek ateşli enfeksiyon tablosunun % 27 ve sepsisinin % 4.5 oranında geliştiği bildirilmiştir (70).

Antibiyotik profilaksi verilen ve verilmeyen hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada 1018 hasta değerlendirilmiştir (73). Profilaksi alan 414 hastanın % 3.7'sinde, profilaksi almayan 614 hastanın % 10.3'ünde enfeksiyon gelişmiştir (OR=0.36, % 95 CI 0.21-0.63, P=0.0001) (73). Aynı çalışmada antibiyotik profilaksisinin, biyopsi sonrası majör enfeksiyöz komplikasyon (sepsis, septik şok, hastanede yatış gerektiren üriner sistem enfeksiyonu) gelişimi riskini anlamlı oranda azalttığı da bulunmuştur (OR= 0.23, % 95 CI 0.09-0.60, P= 0.012) (73).

Yeni yapılan bir metaanalizde profilaksi verilen ve verilmeyen hastaların karşılaştırıldığı dokuz çalışma değerlendirilmiş; antibiyotik profilaksisinin, biyopsi sonrası bakteriyüri (OR= 0.25, % 95 CI 0.15-0.42, P < 0.05), bakteriyemi (OR= 0.67, % 95 CI 0.49-0.92, P < 0.05), yüksek ateş (OR= 0.39, 95% CI 0.23-0.64, P < 0.05) ve idrar yolu enfeksiyonu (OR= 0.37, % 95 CI 0.22-0.62) gelişimi riskini anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (86).

Tüm dünyada TRUSPB öncesi antibiyotik profilaksisi verilmesinin gerekliliği yaygın olarak kabul görmüş olsa da hangi antibiyotiğin ne şekilde kullanılacağı konusunda standart bir uygulama yoktur (70). Bununla birlikte oral profilaksinin işlemten en az bir saat önce yapılması önerilmektedir (70).

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılmış bir çalışmada 568 üroloji uzmanına yapılan anket sonuçlarına göre; prostat biyopsisi öncesi profilakside on bir farklı antibiyotığın, 253 farklı kombinasyon, 20 farklı doz uygulaması, 23 farklı zamanlama ve tedavi süresi ile verildiği saptanmıştır (87).

Prostat dokusu ve prostatik sıvıda yüksek konsantrasyona ulaşabilmesi nedeniyle TRUSPB profilaksisinde tercih edilebilecek ajanlar, tobramisin, netilmisin, tetrasiklinler, makrolidler, kinolonlar, trimetoprim-sulfametoksazol ve nitrofurantoin'dir (88, 89).

Geniş antibakteriyel spektrumu, oral biyoyaralanımının ve prostat dokusuna geçişinin çok iyi olması nedeniyle florokinolonlar TRUSPB öncesi profilakside en çok kullanılan antibiyotiklerdir (3, 4).

On üç hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalara TRUSPB'den bir-üç saat önce 1000 mg siprofloksasin verilmiş ve alınan prostat dokusunda siprofloksasin düzeylerine bakılmıştır; sonuç olarak siprofloksasinin iyi tolere edildiği, prostat dokusuna efektif olarak penetre olduğu ve yüksek konsantrasyonunu saatlerce sürdürdüğü bulunmuştur (90).

Toplam on dokuz çalışmanın ve 3599 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde florokinolonlar, sulfanomidler ve piperasilin-tazobaktam ile diğer antibiyotik profilaksileri ayrı ayrı karşılaştırılmış; bakteriüri, bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonu, yüksek ateş ve hospitalizasyon açısından birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Oral ve sistemik antibiyotik profilaksisinin karşılaştırıldığı çalışmalar için yapılan değerlendirmede de istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (86).

Aynı metaanalizde kısa süreli ile uzun süreli profilaksinin kıyaslandığı altı çalışma incelenmiş; uzun süreli profilaksinin bakteriüri riskini azalttığı saptanmıştır (OR= 2.09, % 95 CI 1.17-3.73) . Tek doz ile multipl doz antibiyotik profilaksisinin karşılaştırıldığı yedi çalışmanın analizi sonucunda; multipl dozda antibiyotik verilmesi ile TRUSPB

sonrası bakteriüri riskinin belirgin azaldığı görülmüştür (OR= 1.98, % 95 CI 1.18-3.33). Buna rağmen gerek uzun süreli, gerek multipl dozda antibiyotik verilmesi ile; bakteriyemi, yüksek ateş, üriner sistem enfeksiyonu ve hospitalizasyon sıklığının azaldığına dair kanıt bulunamamıştır (86).

Benzer şekilde, bazı çalışmalarda TRUSPB öncesi bir gün süreyle oral antibiyotik profilaksisi verilip kesilmesi ile TRUSPB sonrası iki gün daha antibiyotiğe devam edilmesi arasında, enfeksiyöz komplikasyonlar açısından anlamlı fark saptanamamıştır (91-93).

Daha önce yapılmış çalışmalarda tek başına siprofloksasin verilmesinin, tek başına gentamisin verilmesinden daha etkili olduğu; siprofiloksasin + gentamisin kombinasyonunun ise, yalnızca siprofiloksasin ile profilaksiye üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (74, 94).

Başka bir çalışmada 871 hasta değerlendirilmiş, metronidazol tek doz ve siprofloksasin yedi gün süreyle verilen standart profilaksiye ek olarak biyopsi öncesi 1 gr intramüsküler amikasin yapılan hastalarda, TRUSPB sonrası kültür pozitif enfeksiyon gelişimi riskinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (95).

Profilaktik rejimlerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada 119 hastaya biyopsiden bir saat önce başlayarak oral siprofloksasin, on iki saatte bir 500 mg, üç gün süreyle; 110 hastaya yine işlemten bir saat önce başlayarak, oral amoksisilin-klavulonat, sekiz saatte bir 625 mg, üç gün süreyle verilmiştir. İki haftalık takip sonunda siprofloksasin verilen hastaların sadece ikisinde (% 1.7); amoksisilin-klavulonat verilen hastaların ise sekizinde (% 7.3) hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon gelişmiştir (P=0.036) (96).

İki gram tek doz seftazidim uygulaması sonrası, seftazidimin prostat dokusuna dağılımının, serum konsantrasyonunun % 14'ü olduğu; bu düzeyi uzun süre sürdürdüğü ve gram negatif patojenlerin seftazidim MİK değerinin üstünde bir konsantrasyon

oluşturduğu gözlenmiştir (97). Bunun gibi bazı sefalosporinlerle yapılan çalışmalar ümit vadetmekle birlikte, beta laktam antibiyotiklerin inflame prostat dokusuna dahi geçişleri sınırlıdır (89).

Prostat biyopsisi sonrası anaerobik sepsis geliştiğine dair yayınlar da mevcuttur (74, 83). Bu nedenle bazı merkezlerde rutin profilaksiye metronidazol de eklenmektedir (52, 95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlanmadan önce 28.06.2010 tarihinde etik kurul onayı alındı. Çalışmamıza, 05 Temmuz 2010 - 23 Şubat 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Üroloji polikliniğine başvurmuş olup, üroloji doktorları tarafından prostat biyopsisi yapılması planlanan 170 hasta kabul edildi. Tüm hastalara çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alındı (bkz. Ek 1). Çalışmaya kabul edilen hastaların hepsinden biyopsi yapılmasından bir – on beş gün öncesinde dışkı örneği alındı. Dışkı örneği alınmış ve risk faktörleri açısından sorgulanmış olan iki hasta prostat biyopsisi yapılamaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı, TRUSPB yapılan 168 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tamamına üroloji doktorları tarafından prostat biyopsisi öncesi siprofloksasin ve gentamisin profilaksisi (biyopsi yapılmadan yaklaşık on iki saat önce başlayarak oral siprofloksasin, on iki saatte bir 500 mg, beş gün süreyle ve biyopsiden bir - iki saat önce başlayarak intramüsküler gentamisin, on iki saatte bir, 80 mg, üç doz) verildi. Dışkı kültürü yapıldığı sırada hiçbir hastaya henüz profilaksi başlanmamıştı. Tüm prostat biyopsileri üroloji kliniğinde radyoloji uzmanı tarafından enema uygulaması ve lokal anestezi dışında bir işlem uygulanmadan “18 gauge biyopsi iğnesi” kullanılarak yapıldı. Biyopsi öncesinde şikayeti olan hastalar dışında, rutin idrar kültürü ve idrar tahlili yapılmadı.

Çalışmaya alınan hastaların adı ve soyadı, yaşı, altta yatan hastalık (kronik böbrek hastalığı, diyabet, önceden bilinen malignite ve çalışmaya kabul zamanından üç ay öncesine kadar immünsupresif ilaç kullanımı), ürolojik cerrahi, ürolitiaz öyküsü, konjenital üriner sistem anomalisi, nörojenik mesane, kalıcı üriner kateterizasyon varlığı, çalışmaya kabul tarihinden önceki üç ay içinde bir haftadan uzun süre idrar sondası kullanımı; antibiyotik direncine zemin hazırlayan durumların belirlenmesi açısından çalışmaya kabul tarihinden bir yıl öncesine kadar geçen sürede hastanede yatış

öyküleri ve yatış süreleri, çalışmaya alınma tarihinden önceki bir yılda cerrahi operasyon ve üriner sistem enfeksiyonu geçirme öykülerinin olup olmadığı, üriner sistem enfeksiyonu geçirmişlerse kaç defa geçirdikleri, çalışmaya kabul tarihinden üç ay öncesine kadar 48 saat veya daha uzun süre antibiyotik kullanım öyküleri ve hangi antibiyotikleri ne sebeple, ne kadar süreyle kullandıkları standart bir anket formu aracılığıyla hastalardan sözel olarak ve gerektiğinde bilgisayar kayıtları taranarak öğrenildi (bkz. Ek 2).

Biyopsi yapıldıktan on beş gün sonra tüm hastalar telefonla aranarak dizüri ve ateş varlığı açısından sorgulandı. Dizürisi olan ve tam idrar tahlilinde piyüri saptanan hastalar “TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu” olarak kabul edildi. Ateş yüksekliği olan hastalar da ayrıca değerlendirmeye alındı. Sepsis tanısı, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SİYS) kriterlerinden (bkz. Tablo 2) ikisinin varlığı ve eşlik eden kültür pozitifliği ile konuldu. Şikayeti olan tüm hastaların takip ve tedavilerine Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji polikliniği ve Üroloji kliniğinde devam edildi. Biyopsi sonrası dizüri şikayeti olan beş hasta kontrole gelmediği için tam idrar tahlili yapılamadı ve üriner sistem enfeksiyonu olmadığı kabul edildi. Telefonla arandığı halde ulaşılamayan on altı hastada da üriner sistem enfeksiyonu gelişmediği kabul edildi. Şikayeti olan on dokuz hastadan üroloji doktorları tarafından tam idrar tahlili istendi. Bunların on yedisi üriner sistem enfeksiyonu ile uyumlu bulundu.

TABLO 2: SİYS tanı kriterleri (7)

-
1. Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
 2. Kalp tepe atımı $>90/\text{dak}$
 3. Solunum sayısı $>20/\text{dak}$ veya arteriyel karbondioksit basıncı $<32\text{ mm Hg}$
 4. Beyaz küre sayısı $>12,000/\text{mm}^3$ veya $<4,000/\text{mm}^3$ veya % 10'dan fazla band formu olması
-

Prostat biyopsisi sonrası hastaların patoloji sonuçları da takip edildi. Prostat adenokarsinomu ile uyumlu bulguları olan hastalar kaydedildi.

Tez çalışmamızın bakteriyolojik incelemeleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bakteriyoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmanın maddi desteği sorumlu araştırmacı Dr. Emine Dilek Erüz tarafından karşılandı.

Toplanan tüm örnekler en geç otuz dakika içinde işleme alındı. The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre, *Enterobacteriaceae* ve *Enterococcus* spp. için siprofloksasin MİK değeri $\geq 4\text{mg/L}$ olduğundan; dışkı örnekleri 4mg/L siprofloksasin içeren EMB agara ekilerek 18 - 24 saat süreyle 37.5°C 'de inkübe edildi. Gram (–) basiller için Tripl Sugar Iron (TSI) agar, Üre agar ve Simmons Sitrat agar; gram (+) koklar için % 6.5 sodyum klorür besiyeri ve Safra Eskülin agara ekim yapılarak bakteri cinsi belirlendi. Hiçbir dışkı örneğinde *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterococcus* spp. dışında üreme olmadı.

Üreyen bakteriler Mueller-Hinton agara ekilerek disk difüzyon yöntemi ile antibiyogram çalışıldı. Üreyen *E.coli* ve *Klebsiella* suşları için levofloksasin, gentamisin, amikasin, trimetoprim-sulfametoksazol, amoksisilin-klavulonat, ertapenem, nitrofurantoin, fosfomisin duyarlılığına; *Enterococcus* suşları için levofloksasin, fosfomisin, nitrofurantoin, yüksek düzey gentamisin, ampisilin, tetrasiklin, vankomisin ve teikoplanin duyarlılığına bakıldı. Ayrıca kontrol amacıyla üreyen her bakteri için siprofloksasin diski de konuldu (bkz. Tablo 3, 4). Kullanılan istatistiksel yöntem nedeniyle tüm analizlerde, orta duyarlı suşlar da dirençli kabul edilerek hesaplamalar yapıldı.

Sefotaksim / sefotaksim-klavulonat, seftazidim / seftazidim-klavulonat diskleri ile *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında GSBL varlığı araştırıldı. CLSI kriterlerine göre sefotaksim ile sefotaksim-klavulonat veya seftadizim ile seftazidim-klavulonat diski zon

Çapları arasında beş mm veya daha fazla çap farkı olması durumunda GSBL (+) kabul edildi.

TABLO 3: CLSI kriterlerine göre disk difüzyon yönteminde *Enterobacteriaceae* için zon çapları

	DİSK İÇERİĞİ	DUYARLI	ORTA DUYARLI	DİRENÇLİ
SİPROFLOKSASİN	5 µg	≥ 21 mm	16-20 mm	≤ 15 mm
LEVOFLOKSASİN	5 µg	≥ 17 mm	15-16 mm	≤ 14 mm
GENTAMİSİN	10 µg	≥ 15 mm	13-14 mm	≤ 12 mm
AMİKASİN	30 µg	≥ 17 mm	15-16 mm	≤ 14 mm
NİTROFURANTOİN	300 µg	≥ 17 mm	15-16 mm	≤ 14 mm
FOSFOMİSİN	200 µg	≥ 16 mm	13-15 mm	≤ 12 mm
SEFOTAKSİM	30 µg	≥ 26 mm	23-25 mm	≤ 22 mm
SEFTAZİDİM	30 µg	≥ 21 mm	18-20 mm	≤ 17 mm
TRİMETOPRİM- SULFAMETOKSAZOL	1.25/23.75 µg	≥ 16 mm	11-15 mm	≤ 10 mm
AMOKSİSİLİN- KLAVULONAT	20/10µg	≥ 18 mm	14-17 mm	≤ 13 mm
ERTAPENEM	10 µg	≥ 19 mm	16-18 mm	≤ 15 mm

TABLO 4: CLSI kriterlerine göre disk difüzyon yönteminde *Enterococcus* spp. için zon çapları

	DİSK İÇERİĞİ	DUYARLI	ORTA DUYARLI	DİRENÇLİ
SİPROFLOKSASİN	5 µg	≥ 21 mm	16-20 mm	≤ 15 mm
LEVOFLOKSASİN	5 µg	≥ 17 mm	14-16 mm	≤ 13 mm
GENTAMİSİN	120 µg	≥ 10 mm	7-9 mm	≤ 6 mm
FOSFOMİSİN	200 µg	≥ 16 mm	13-15 mm	≤ 12 mm
NİTROFURANTOİN	300 µg	≥ 17 mm	15-16 mm	≤ 14 mm
VANKOMİSİN	30 µg	≥ 17 mm	15-16 mm	≤ 14 mm
TEİKOPLANİN	30 µg	≥ 14 mm	11-13 mm	≤ 10 mm
TETRASİKLİN	30 µg	≥ 19 mm	15-18 mm	≤ 14 mm
AMPİSİLİN	10 µg	≥ 17 mm	- mm	≤ 16 mm

Çalışmanın istatistiksel analizleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında “SPSS 15.0 for Windows (Chicago, Illinois)” bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher's Exact test, risk hesaplamalarında ise Odds oranı kullanıldı.

Hasta sorgulama formunda belirtilen kriterlerin her birinin, prostat biyopsisi sonrası üriner sistem enfeksiyonu ve yüksek ateş gelişimi riskini artırıp artırmadığı değerlendirildi. Ayrıca fekal florada siprofloksasin dirençli ve GSBL (+) bakteri taşıyıcılığı için de risk faktörleri analiz edildi. İntestinal siprofloksasin dirençli bakteri taşıyıcılığının, prostat biyopsisi sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişimi riskini ne kadar artırdığı da hesaplandı. Hastalara prostat biyopsisi öncesi gentamisin profilaksisi verildiğinden, fekal florada bulunan siprofloksasin dirençli bakterilerde ilave gentamisin direncinin, TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu riskini etkileyip etkilemediği de analiz edildi. Bunların dışında; üreyen *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında GSBL pozitifliğinin gentamisin, nitrofrantoin, amoksisilin-klavulonat, fosfomisin, trimetoprim-sulfametoksazol direnci olması ihtimalini artırıp artırmadığı da değerlendirildi.

4. BULGULAR VE RİSK ANALİZİ

4.1. Bulgular

Bu çalışmaya 44-84 yaş arası 168 erkek hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63.31 ± 7.86 bulundu. İleri yaştan üriner sistem enfeksiyonu (Üİ) riskini artırıp artırmadığının değerlendirilmesi amacıyla hastalar 65 yaş ve altı ve 65 yaş üstü olarak gruplandırıldı. Altmış beş yaşın üstünde olan 70 hasta tespit edildi.

Prostata biyopsisi yapılan 168 hastanın 81'inde (% 48.2), işlem öncesinde alınan dışkı kültüründe üreme oldu. Üreyen 81 mikroorganizmadan, 74'ü *E.coli* (% 91.3), beşi *Enterococcus* spp. (% 6.2) , ikisi *Klebsiella* spp. (% 2.5) olarak tiplendirildi. *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında GSBL bakıldı. Yetmiş altı enterik bakterinin otuzu (% 39.5) GSBL (+) bulundu. Üreyen *E.coli* suşlarının yirmi dokuzu (% 39.2), *Klebsiella* suşlarının ise biri (% 50.0) GSBL (+) saptandı.

İki hastanın dışkı kültüründe, birden fazla bakteri üremesi oldu. Her iki hastadan da, biri GSBL (+) ve diğeri GSBL (–) iki farklı *E.coli* suşu izole edildi. Kullanılan istatistiksel yöntem nedeniyle, bu hastaların GSBL üretmeyen *E.coli* suşları istatistiksel hesaplamalara dahil edilemedi. Ayrıca disk difüzyon yöntemiyle beş bakteri siprofloksasine orta duyarlı bulundu, siprofloksasine duyarlı bakteri saptanmadı. Tüm istatistiksel analizlerde siprofloksasin orta duyarlı bakteriler, dirençli kabul edilerek hesaplamalar yapıldı.

Üreyen bakterilerin tamamına disk difüzyon yöntemiyle antibiyogram çalışıldı, saptanan duyarlılık sonuçları Tablo 5 - 8'de gösterilmiştir.

TABLO 5: Üreyen tüm *Enterococcus* suşları için disk difüzyon yöntemiyle saptanan antibiyotik duyarlılık sonuçları

	DUYARLI	ORTA DUYARLI	DİRENÇLİ
SİPROFLOKSASİN (n=5)	0	1	4
LEVOFLOKSASİN (n=5)	1	0	4
GENTAMİSİN (YÜKSEK DÜZEY) (n=5)	5	0	0
FOSFOMİSİN (n=5)	5	0	0
NİTROFURANTOİN (n=5)	4	1	0
VANKOMİSİN (n=5)	5	0	0
TEİKOPLANİN (n=5)	5	0	0
TETRASİKLİN (n=5)	1	0	4
AMPİSİLİN (n=5)	2	0	3

TABLO 6: Üreyen tüm *Klebsiella* suşları için disk difüzyon yöntemiyle saptanan antibiyotik duyarlılık sonuçları

	DUYARLI	ORTA DUYARLI	DİRENÇLİ
SİPROFLOKSASİN (n=2)	0	0	2
LEVOFLOKSASİN (n=2)	0	0	2
GENTAMİSİN (n=2)	2	0	0
AMİKASİN (n=2)	2	0	0
NİTROFURANTOİN (n=2)	1	1	0
FOSFOMİSİN (n=2)	2	0	0
SEFOTAKSİM (n=2)	1	0	1
SEFTAZİDİM (n=2)	1	0	1
TRİMETOPRİM-SULFAMETOKSAZOL (n=2)	1	0	1
AMOKSİSİLİN-KLAVULONAT (n=2)	0	0	2
ERTAPENEM (n=2)	2	0	0

TABLO 7: Üreyen tüm *E.coli* suşları için disk difüzyon yöntemiyle saptanan antibiyotik duyarlılık sonuçları

	DUYARLI	ORTA DUYARLI	DİRENÇLİ
SİPROFLOKSASİN (n=74)	0	4 (% 5.4)	70 (% 94.6)
LEVOFLOKSASİN (n=74)	6 (% 8.1)	16 (% 21.6)	52 (% 70.3)
GENTAMİSİN (n=74)	42 (% 56.8)	0	32 (% 43.2)
AMİKASİN (n=74)	74 (% 100)	0	0
NİTROFURANTOİN (n=74)	72 (% 97.3)	1 (% 1.4)	1 (% 1.4)
FOSFOMİSİN (n=74)	73 (% 98.6)	0	1 (% 1.4)
SEFOTAKSİM (n=74)	46 (% 62.2)	3 (% 4.1)	25 (% 33.8)
SEFTAZİDİM (n=74)	57 (% 77.0)	4 (% 5.4)	13 (% 17.6)
TRİMETOPRİM-SULFAMETOKSAZOL (n=74)	22 (% 29.7)	0	52 (% 70.3)
AMOKSİSİLİN-KLAVULONAT (n=74)	23 (% 31.1)	9 (% 12.2)	42 (% 56.8)
ERTAPENEM (n=74)	72 (% 97.3)	0	2 (% 2.7)

TABLO 8: GSBL (+) *E.coli* suşları için disk difüzyon yöntemiyle saptanan antibiyotik duyarlılık sonuçları

	DUYARLI	ORTA DUYARLI	DİRENÇLİ
SİPROFLOKSASİN (n=29)	0	0	29 (% 100)
LEVOFLOKSASİN (n=29)	2 (% 6.9)	6 (% 20.7)	21 (% 72.4)
GENTAMİSİN (n=29)	11 (% 37.9)	0	18 (% 62.1)
AMİKASİN (n=29)	29 (% 100)	0	0
NİTROFURANTOİN (n=29)	29 (% 100)	0	0
FOSFOMİSİN (n=29)	28 (% 96.6)	0	1 (% 3.4)
TRİMETOPRİM-SULFAMETOKSAZOL (n=29)	10 (% 34.5)	0	19 (% 65.5)
AMOKSİSİLİN-KLAVULONAT (n=29)	7 (% 24.1)	5 (% 17.2)	17 (% 58.6)
ERTAPENEM (n=29)	27 (% 93.1)	0	2 (% 6.9)

Çalışmaya kabul tarihinden üç ay öncesine kadar geçen sürede, 48 saatten uzun antibiyotik kullanımı tarifleyen 88 hasta (% 52.4) mevcuttu. Bunların 66'sı florokinolon, 22'si beta laktam antibiyotik kullanmıştı.

Hastaların hiçbirinde konjenital üriner sistem anomalisi bulunmazken, nörojenik mesane sadece bir hastada vardı. Kalıcı üriner kateterizasyonu olan hastalar dışında, çalışmaya kabul edilme tarihinden üç ay öncesine kadar bir haftadan uzun süre üretral sonda kullanmış olan hasta saptanmadı.

Prostat biyopsisi yapılan 168 hastanın on yedisine (% 10.1) TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu tanısı konuldu. İntestinal florada siprofloksasin dirençli bakteri taşıyıcısı olmayan hiçbir hastada üriner sistem enfeksiyonu gelişmedi. ÜSİ gelişen on yedi hastanın altı tanesinde (168 hastanın % 3.6'sı) yüksek ateş saptandı.

Yüksek ateşi olan altı hastanın sadece ikisinde (168 hastanın % 1.2'si) ürosepsis gelişti. Bir hastanın idrar kültüründe 100.000 kob/ml GSBL (+) *E.coli*, diğer hastanın idrar kültüründe 100.000 kob/ml GSBL (+) *K.pneumoniae* üremesi oldu. İki hastanın kan kültürlerinden de, idrar kültüründeki ile aynı duyarlılığa sahip *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları izole edildi. Ancak her iki hastanın da TRUSPB öncesi dışkı kültüründe üreyen bakteriler farklıydı (bkz. Tablo 9). Bu hastalardan bir tanesi septik şok tablosuyla kaybedildi.

TABLO 9: Ürosepsis gelişen iki hastanın TRUSPB öncesi dışkı kültürü ve biyopsi sonrası idrar ve kan kültürlerinde üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

	1.hastanın dışkı kültürü GSBL (-) <i>E.coli</i>	1.hastanın idrar ve kan kültürü GSBL (+) <i>E.coli</i>	2.hastanın dışkı kültürü GSBL (-) <i>E.coli</i>	2.hastanın idrar ve kan kültürü GSBL (+) <i>K.pneumoniae</i>
SİPROFLOKSASİN	DİRENÇLİ	DİRENÇLİ	DİRENÇLİ	DİRENÇLİ
LEVOFLOKSASİN	ORTA DUYARLI	DİRENÇLİ	DİRENÇLİ	—
GENTAMİSİN	DUYARLI	DUYARLI	DUYARLI	DİRENÇLİ
AMİKASİN	DUYARLI	ORTA DUYARLI	DUYARLI	ORTA DUYARLI
NİTROFURANTOİN	DUYARLI	—	DUYARLI	—
FOSFOMİSİN	DUYARLI	DUYARLI	DUYARLI	—
SEFOTAKSİM	DUYARLI	DİRENÇLİ	DUYARLI	DİRENÇLİ
SEFTAZİDİM	DUYARLI	ORTA DUYARLI	DUYARLI	—
TRİMETOPRİM- SULFAMETOKSAZOL	DİRENÇLİ	DİRENÇLİ	DİRENÇLİ	—
AMOKSİSİLİN- KLAVULONAT	DUYARLI	DİRENÇLİ	DİRENÇLİ	DİRENÇLİ
ERTAPENEM	DUYARLI	DUYARLI	DUYARLI	DUYARLI
İMİPENEM	—	DUYARLI	—	DUYARLI
MEROPENEM	—	DUYARLI	—	—
PİPERASİLİN- TAZOBAKTAM	—	—	—	DİRENÇLİ
SEFEPİM	—	ORTA DUYARLI	—	—

Sorgulanan diğer risk faktörlerine sahip hasta sayıları tablo 10’da gösterilmiştir.

TABLO 10: Sorgulanan risk faktörlerine sahip hasta sayıları

	İNTESTİNAL, SİPROFLOKSASİN DİRENÇLİ BAKTERİ TAŞIYICISI OLAN HASTALAR (n=81)	İNTESTİNAL, GSBL (+) GRAM NEGATİF BASİL TAŞIYICISI OLAN HASTALAR (n=30)	TRUSPB SONRASI ÜSİ GELİŞEN HASTALAR (n=17)	TRUSPB SONRASI YÜKSEK ATEŞ GELİŞEN HASTALAR (n=6)
> 65 YAŞ (n=70)	38	15	7	3
Kronik böbrek hastalığı (n=6)	2	0	1	1
Diyabet (n=28)	15	4	2	2
Malignite* (n=8)	4	1	2	0
İmmüsupresif ajan kullanımı** (n=2)	2	1	1	0
ÜROLOJİK CERRAHİ*** (n=21)	10	5	3	1
ÜROLİTİYAZ (n=30)	14	7	6	2
KALICI ÜRİNER KATETER**** (n=4)	3	3	2	1
HASTANEDE YATIŞ (n=15)	7	4	4	1
ÜSİ GEÇİRME (n=49)	35	16	7	3
≥3 kez ÜSİ geçirme (n=10)	7	5	3	1
ANTİBİYOTİK KULLANMA (n=88)	54	23	14	5
Kinolon kullanma (n=66)	42	18	10	4
Beta laktam antibiyotik kullanma (n=22)	13	8	5	0
BİYOPSİDE PROSTAT ADENOKARSİNOMU (n=62)	28	10	8	3

*: Üç hastanın renal hücreli karsinom, iki hastanın kronik myeloid lösemi, bir hastanın prostat adenokarsinomu, bir hastanın kolon karsinomu, bir hastanın malign mesane tümörü tanısı vardı.

** : Yalnızca kronik myeloid lösemi tanısı olan iki hastada çalışmaya kabul tarihinden önceki üç ay içerisinde immüsupresif ajan kullanım öyküsü mevcuttu.

***: On üç hastaya transüretal prostat rezeksiyonu (on ikisi benign prostat hiperplazisi, biri prostat adenokarsinomu nedeniyle), beş hastaya tek taraflı nefrektomi, iki hastaya nefrolitotomi + Double J stent uygulaması, bir hastaya transüretal mesane tümörü rezeksiyonu yapılmıştı.

****: Kalıcı üriner kateterizasyonu olan dört hastanın ikisinde Double J stent, ikisinde üretral kalıcı sonda mevcuttu.

4.2. Risk Analizi

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *E.coli* suşlarının on sekizi (% 62) gentamisine dirençliydi, *Klebsiella* suşlarında ise gentamisin direnci saptanmadı (bkz. Tablo 6, 8). Fekal florada bulunan siprofloksasin dirençli *E.coli* ve *Klebsiella* izolatlarında GSBL pozitifliğinin, gentamisin dirençli olma olasılığını yaklaşık 3.5 kat artırdığı bulundu (OR=3.42, % 95 CI 1.31-9.01, P=0.01).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitifliğinin; nitrofurantoin, amoksisilin-klavulonat, fosfomisin, trimetoprim-sulfametoksazol'e direnç gelişimi olasılığını artırıp artırmadığı da değerlendirildi; ancak istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı (P>0.05).

4.2.1. İntestinal Florada Siprofloksasin Dirençli Bakteri ve GSBL (+) Gram Negatif Basil Taşıyıcılığı için Risk Faktörleri :

İleri yaş, kronik böbrek hastalığı (KBH), diyabet, önceden bilinen malignite varlığı, hastanede yatış öyküsü, ameliyat geçirme öyküsü ve prostat biyopsisinde kanser varlığı ile intestinal florada siprofloksasin dirençli veya GSBL (+) bakteri taşıyıcılığı arasında ilişki saptanmadı (P>0.05).

İmmüsupresif ajan kullanım öyküsü olan iki hastanın, her ikisinin de dışkı kültüründe siprofloksasin dirençli bakteri üremesi oldu, bu nedenle risk analizi yapılamadı (P=0.15). GSBL pozitifliği ile ilişkisi de bulunmadı (OR=0.63, % 95 CI 0.04-10.30, P=0.74).

Prostat biyopsisinden bir yıl öncesine kadar geçen süre içerisinde ÜSİ geçirme öyküsü olmasının, dışkı kültüründe siprofloksasin dirençli bakteri üremesi riskini yaklaşık 3.5 kat artırdığı görüldü (OR=3.69, % 95 CI 1.80-7.60, P<0.001) (bkz. Tablo 11). Üç veya daha fazla ÜSİ geçirme öyküsünün riski daha çok artırdığına dair kanıt bulunamadı (OR=0.40, % 95 CI 0.10-1.61, P=0.19). Dışkı kültüründe GSBL (+) bakteri üremesiyle ÜSİ geçirme öyküsü arasında da ilişki saptanmadı (OR=0.56, % 95 CI 0.22-1.43, P=0.22).

Çalışmaya kabul edilme zamanından üç ay öncesine kadar antibiyotik kullanım öyküsü olmasının fekal florada siprofloksasin dirençli bakteri taşıyıcılığı riskini yaklaşık 6 kat artırdığı bulundu (OR=6.02, % 95 CI 3.08-11.77, P<0.001) (bkz. Tablo 11). GSBL (+) bakteri üremesiyle ilişkisi bulunmadı (OR=0.97, % 95 CI 0.33-2.86, P=0.95).

Florokinolon kullanımı olmasının, intestinal siprofloksasin dirençli bakteri taşıyıcılığı riskini yaklaşık 5.5 kat artırdığı görüldü (OR=5.58 % 95 CI 2.82-11.03, P<0.001) (bkz. Tablo 11). İntestinal flora bakterilerinde GSBL pozitifliği riskini ise artırmadığı bulundu (OR=1.14, % 95 CI 0.44-2.86, P=0.79).

Beta laktam antibiyotik kullanım öyküsünün intestinal siprofloksasin dirençli bakteri taşıyıcılığı riskini anlamlı oranda artırmadığı (OR=0.64, % 95 CI 0.26-1.59, P=0.33); ancak fekal florada bulunan siprofloksasin dirençli *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında GSBL pozitifliği riskini yaklaşık 3.5 kat artırdığı görüldü (OR=3.82 % 95 CI 1.03-14.10, P=0.04) (bkz. Tablo 12).

TABLO 11: İntestinal florada siprofloksasin dirençli bakteri taşıyıcılığı riskini artırdığı gösterilen faktörler ve Odds oranları

	ENTERİK SİPROFLOKSASİN DİRENÇLİ BAKTERİ TAŞIYICILIĞI
ÜSİ GEÇİRME ÖYKÜSÜ	OR=3.69 (% 95 CI 1.80-7.60, P<0.001)
ANTİBİYOTİK KULLANIM ÖYKÜSÜ	OR=6.02 (% 95 CI 3.08-11.77, P<0.001)
FLOROKİNOLON KULLANIM ÖYKÜSÜ	OR=5.58 (% 95 CI 2.82-11.03, P<0.001)

TABLO 12: İntestinal florada bulunan siprofloksasin dirençli *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında GSBL pozitifliği riskini artırdığı gösterilen faktörler ve Odds oranları

	GSBL POZİTİFLİĞİ
BETA LAKTAM ANTİBİYOTİK KULLANIMI	OR=3.82 (% 95 CI 1.03-14.10, P=0.04)

4.2.2. Prostat Biyopsisi Sonrası Üriner Sistem Enfeksiyonu ve Yüksek Ateşli Enfeksiyon Tablosu Gelişimi için Risk Faktörleri :

İntestinal siprofloksasine dirençli bakteri taşıyıcılığı olmasının, TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişimi riskini belirgin oranda artırdığı görüldü ($P<0.001$). Ancak dışkı kültüründe siprofloksasin dirençli bakteri üremesi olmayan hastaların hiçbirinde ÜSİ gelişmediği için Odds oranı hesaplanamadı.

Dışkı kültüründe GSBL üreten bakteri üremesi olması ile prostat biyopsisi sonrası ÜSİ gelişimi arasında ilişki saptanmadı (OR=0.49, % 95 CI 0.17-1.47, $P=1.20$).

Fekal floradaki siprofloksasin dirençli bakterilerin gentamisine de dirençli olması durumunda, gentamisin ve siprofloksasin profilaksisi altında TRUSPB yapılan hastalarda, üriner sistem enfeksiyonu riskinin artıp artmadığı da ayrıca değerlendirildi ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR=1.75, % 95 CI 0.60-5.26, P=0.30).

65 yaş üzerinde olma, diyabet tanısı, ürolojik cerrahi öyküsü ve prostat biyopsisinde kanser varlığı ile prostat biyopsisi sonrası ÜSİ gelişimi arasında ilişki saptanmadı (P>0.05).

Önceden bilinen malignite varlığı, immünsupresif ajan kullanımı, KBH, ameliyat geçirme ve hastanede yatış öyküsü olmasının TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişmesi riskini artırma eğiliminde olduğu görülmekle birlikte; istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (P>0.05).

Ürolitiaz öyküsü olan otuz hastanın altısında (% 20.0) ÜSİ gelişti (bkz. Tablo 10). Ürolitiaz öyküsü olmasının TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişme riskini yaklaşık 2.5 kat artırdığı görüldü (OR=2.23, % 95 CI 1.06-9.56, P=0.03) (bkz. Tablo 13).

Kalıcı üriner kateterizasyonu olan dört hastanın ikisinde (% 50.0) ÜSİ gelişti (bkz. Tablo 10). Kalıcı üriner kateterizasyon varlığının TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu riskini yaklaşık on kat artırdığı görüldü (OR=10.64, % 95 CI 1.40-81.45, P=0.05) (bkz. Tablo 13).

Hastanede yatış öyküsü bulunan 15 hastanın 4'ünde (% 26.7) ÜSİ gelişti (bkz. Tablo 10). TRUSPB'den önceki bir yıl içinde, 48 saatten uzun süre hastanede yatış öyküsü olmasının TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu riskini yaklaşık 4 kat artırdığı bulundu (OR= 3.91, % 95 CI 1.10-14.05, P<0.03) (bkz. Tablo 13).

Üriner sistem enfeksiyonu geçirme öyküsü olan 49 hasta saptandı. TRUSPB işleminden önceki bir yılda, üç veya daha fazla ÜSİ geçirme öyküsü olan on hasta tespit edildi. Bunların üç tanesinde (% 30.0) TRUSPB sonrası ÜSİ gelişti. (bkz. Tablo 10). TRUSPB işleminden önceki bir yıl içinde ÜSİ geçirme öyküsü olan tüm hastalar dahil edilerek yapılan risk analizinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamazken (OR=0.55, % 95 CI 0.20-1.54, P=0.25); üç veya daha fazla ÜSİ geçirme öyküsü olmasının, TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişimi riskini yaklaşık 4.5 kat artırdığı bulundu (OR=4.39 % 95 CI 1.02-18.84, P=0.03) (bkz. Tablo 13).

Yakın zamanda antibiyotik kullanma öyküsü olan 88 hastanın on dört tanesinde (% 15.9) ÜSİ gelişti (bkz. Tablo 10). Çalışmaya kabul tarihinden önceki üç ay içinde 48 saatten uzun antibiyotik kullanma öyküsü olmasının ÜSİ gelişimi riskini, ortalama 4.5 kat artırdığı görüldü (OR=4.85, % 95 CI 1.34-17.59, P=0.009) (bkz. Tablo 13).

Florokinolon kullanım öyküsünün ÜSİ riskini artırma eğiliminde olduğu görüldü ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR=2.42, % 95 CI 0.87-6.73, P=0.08).

Beta laktam antibiyotik kullanımı olan yirmi iki hastanın beşinde (% 22.7) ÜSİ saptandı (bkz. Tablo 10). Çalışmaya kabul edilme tarihinden önceki üç ay içerisinde, 48 saatten uzun beta laktam antibiyotik kullanım öyküsü olmasının, TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişimi riskini yaklaşık 3 kat artırdığı saptandı. (OR=3.28, % 95 CI 1.03-10.47, P=0.03) (bkz. Tablo 13).

Prostat biyopsisi sonrası yüksek ateşli enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla da risk analizi yapıldı, ancak yüksek ateş saptanan hasta sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı (P>0.05). Bununla birlikte beta laktam antibiyotik kullanım öyküsü dışında, TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişimi riskini artıran tüm nedenlerin, yüksek ateşli enfeksiyon gelişimi riskini de artırma eğiliminde olduğu görüldü.

TABLO 13: TRUSPB sonrası ÜSİ gelişimi riskini artırdığı gösterilen faktörler ve Odds oranları

	PROSTAT BİYOPSİSİNE BAĞLI ÜSİ
ÜROLİTİYAZ ÖYKÜSÜ	OR=2.23 (% 95 CI 1.06-9.56, P=0.03)
KALICI ÜRİNER KATETERİZASYON	OR=10.64 (% 95 CI 1.40-81.45, P=0.05)
HASTANEDE YATIŞ ÖYKÜSÜ	OR= 3.91 (% 95 CI 1.10-14.05, P<0.03)
≥3 KEZ ÜSİ GEÇİRME ÖYKÜSÜ	OR=4.39 (% 95 CI 1.02-18.84, P=0.03)
ANTİBİYOTİBİYOTİK KULLANIMI	OR=4.85 (% 95 CI 1.34-17.59, P=0.009)
BETA LAKTAM ANTİBİYOTİK KULLANIMI	OR=3.28 (% 95 CI 1.03-10.47, P=0.03)

5. TARTIŞMA

Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi güvenilir ve iyi tolere edilen bir yöntemdir (70). Ancak nadir de olsa komplikasyon gelişebilmektedir. Sık görülen komplikasyonlarından biri de enfeksiyon gelişimidir. TRUSPB sonrası enfeksiyöz komplikasyon saptanmayan vaka serileri olduğu gibi, enfeksiyon oranlarını % 10'un üzerinde bildiren yayınlar da mevcuttur (76). Bu fark çalışmaların bir kısmında asemptomatik bakteriürinin enfeksiyon olarak kabul edilmesine, bazılarında ise hastaların bu açıdan değerlendirilmemiş olmasına bağlanabilir.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda TRUSPB'ye bağlı basit alt üriner sistem enfeksiyonu % 1.2-11.3, yüksek ateşli enfeksiyon tablosu % 1.4-4.5, sepsis ise % 0.1-2.2 oranında bildirilmiştir (2, 4). Kinolon profilaksisi alan 1438 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, TRUSPB'ye bağlı enfeksiyon % 2.2 oranında izlenmiştir (98). Altı yüz altmış beş hastanın değerlendirildiği bir çalışmada TRUSPB'ye bağlı sepsis hastaların % 0.6'sında gelişmiştir (3). Başka bir araştırmada 256 hastada TRUSPB sonrası bakteriyemi oranı % 1.6, sepsis oranı % 2.7 bulunmuştur (52). TRUSPB yapılan 932 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada ise üriner sistem enfeksiyonu % 2.8, yüksek ateşli enfeksiyon tablosu % 2.1, sepsis % 0.6 oranında gözlemlenmiştir. Yüksek ateşli ÜSİ gelişen otuz bir hastanın on yedisinde kültür pozitifliği (on üç hastada *E.coli*, bir hastada *Klebsiella*, bir hastada difteroid, iki hastada karışık üreme) saptanmıştır (4).

Yaptığımız bu çalışmada siprofloksasin ve gentamisin profilaksisi altında TRUSPB yapılan hastaların % 10.1'inde üriner sistem enfeksiyonu gelişmiştir. Yüksek ateşli enfeksiyon tablosu % 3.6, ürosepsis % 1.2 oranında görülmüştür. Sepsis gelişen hastalar dışında hiçbir hastada kültür pozitifliği saptanmamıştır. Bakteriyemi ve sepsis gelişen iki hastanın birinden *K.pneumoniae*, diğerinden *E.coli* izole edilmiştir.

Yüz yetmiş yedi hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların % 14.4'ünde TRUSPB'ye bağlı asemptomatik bakteriüri veya enfeksiyöz komplikasyon gelişmiştir. Diyabet, prostatit geçirme öyküsü ve prostat kanseri varlığı ile prostat biyopsisi sonrası enfeksiyon arasında ilişki saptanmazken; üriner kateterizasyon ve biyopsi sırasında örnek alma sayısı ile TRUSPB sonrası enfeksiyon gelişimi arasında korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (71). TRUSPB yapılan 2023 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada biyopsiyi takip eden ilk beş gün içinde hastaların % 3'ünde sepsis geliştiği gözlenmiştir. Üretral kateterizasyon varlığının sepsis riskini anlamlı oranda artırdığı görülmüş ($P<0.0001$); ancak kateterizasyon süresinin artması ile sepsis sıklığının arttığına dair kanıt bulunamamıştır. Diyabet tanısı olan hastalarda da sepsis riskinin yüksek olduğu gözlenmiştir ($P<0.0001$) (2). TRUSPB yapılan 1529 hastanın dahil edildiği bir çalışmada üriner sistem enfeksiyonu % 1.4 oranında izlenmiştir. Yaş, profilaktik antibiyotik kullanımı, diyabet, üretral sonda varlığı ile enfeksiyon gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (70). Geniş kapsamlı başka bir çalışmada 1776 hasta değerlendirilmiş; işlemiden altı hafta öncesine kadar geçen sürede ürogenital enfeksiyon geçirme öyküsü olmasının, TRUSPB sonrası enfeksiyöz komplikasyon gelişimi riskini 5.5 kat artırdığı bulunmuştur (OR= 5.5, % 95 CI 2.2-13.8) (99).

Bizim çalışmamızda 65 yaş üzerinde olma, diyabet tanısı, ürolojik cerrahi öyküsü ve prostat biyopsisinde kanser varlığı ile TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Diyabet dışı komorbid durumların (KBH, önceden bilinen malignite, immünsupresif ajan kullanımı) ve prostat biyopsisinden önceki bir yılda ameliyat geçirme öyküsü olmasının TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişimi riskini artırma eğiliminde olduğu görülmüş; ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda ürolitiaz öyküsü, kalıcı üriner kateterizasyon (kalıcı üretral sonda veya Double J kateter), TRUSPB işleminden önceki bir yılda 48 saatten uzun süre hastanede yatış ve yakın zamanda (önceki üç ay içinde) 48 saatten uzun antibiyotik

kullanma öyküsü olması; TRUSPB sonrası enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri olarak belirlenmiştir. TRUSPB öncesindeki bir yıl içinde ÜSİ geçirme öyküsü olan tüm hastalar dahil edilerek yapılan risk analizinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmazken; üç veya daha fazla ÜSİ geçirme öyküsü olmasının, TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişimi riskini anlamlı oranda artırdığı saptanmıştır. Florokinolon ve beta laktam antibiyotik almış olan hastalar ayrı ayrı analiz edildiğinde, yalnızca beta laktam kullanım öyküsünün TRUSPB sonrası enfeksiyon riskini artırdığı gösterilebilmiştir.

Son yıllarda gastrointestinal dirençli bakteri kolonizasyonunun, dirençli bakteriyel enfeksiyon gelişimindeki önemi; pek çok araştırmacı tarafından sorgulanmaktadır (100). Kommensal floranın bakteriyel direnç gelişimi için doğal bir rezervuar görevi üstlendiği bilinen bir gerçektir (51). Normal florada veya enfeksiyon bölgesinde dirençli bakterilerin seçimi önemli bir direnç mekanizmasıdır (51). Daha çok sayıda ve türde bakteri içermesi ve horizontal gen transferinin daha sık olması nedeniyle flora bakterilerinde direnç daha kolay gelişebilmektedir (51). Enfeksiyon kontrolü ve epidemiyolojik çalışma amacıyla pek çok merkezde hastalardan rektal sürüntü örneği alınmaktadır (100). TRUSPB yapılan hastalarda, rektal bölgede bulunan bakteriler prostat dokusu, idrar ve kan damarlarına inoküle olarak enfeksiyona yol açabildiklerinden; intestinal dirençli bakteri taşıyıcılığı bu hasta grubunda daha da önem kazanmaktadır (73).

Prostat biyopsisi planlanan 445 hastanın rektal sürüntü örneklerinin incelendiği bir çalışmada, intestinal florada siprofloksasin dirençli bakteri taşıyıcılığı % 10.6 bulunmuştur. Rektal sürüntü kültüründe siprofloksasin dirençli üremesi olan 47 hastanın 7'sinde (% 14.9) TRUSPB sonrası siprofloksasin dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir. Ancak rektal sürüntü örneklerinden izole edilen flora bakterileri ile idrar ve kan kültürlerinden izole edilen patojen mikroorganizmaların aynı olmadıkları görülmüştür (76).

Bizim çalışmamızda da, dışkı kültüründe siprofloksasin dirençli üremesi olan 81 hastanın on yedisinde (% 21) TRUSPB sonrası enfeksiyon tablosu gelişmiştir. Dışkı kültüründe siprofloksasine dirençli bakteri üremesi olmayan hiçbir hastada TRUSPB ile ilişkili enfeksiyon saptanmamıştır. İntestinal florokinolon dirençli bakteri taşıyıcılığının, TRUSPB sonrası enfeksiyon gelişimi riskini artırdığı sonucuna varılmıştır ($P<0.001$). Biyopsi sonrası alınan klinik örneklerde kültür pozitifliği, yalnızca sepsis tanısı alan iki hastada gösterilebilmiştir. Dışkı kültürleri ile kan ve idrar kültürlerinde üreyen bakterilerin birbirlerinden farklı oldukları görülmüştür. Etken mikroorganizmaların her ikisinin de GSBL ürettiği ve siprofloksasine dirençli olduğu tespit edilmiş; profilaktik rejimde yer alan gentamisine direnç ise yalnızca patojenlerin birinde saptanmıştır.

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda fekal florada siprofloksasin dirençli bakteri taşıyıcılığı % 1 - 63 arasında bildirilmiştir (76). Endonezyada 3996 dışkı örneğinin incelendiği bir çalışmada, kinolon dirençli *E.coli* sıklığı, sağlıklı veya hasta ile ev teması olan kişilerden alınan örneklerde % 2; hastaneye kabul sırasında alınan örneklerde % 6; taburculuk sırasında alınan örneklerde % 23 bulunmuştur (101). TRUSPB planlanan hastaların değerlendirildiği yakın zamanda yapılmış bir başka çalışmada işlem öncesi alınan rektal sürüntü örneklerinin % 22'sinde florokinolon dirençli bakteri üremesi tespit edilmiştir (102).

Bizim çalışmamızda ise TRUSPB öncesi alınan dışkı kültürlerinin % 48.2'sinde siprofloksasin dirençli bakteri üremesi olmuştur. Bu, diğer çalışmalarda bulunan oranlardan daha yüksektir. Bunun nedeni hastaların önemli bir kısmında uzun süreli antibiyotik, özellikle kinolon kullanım öyküsü varlığı olabilir. Uzun süre florokinolon kullanmış olan hastalarda intestinal kinolon dirençli bakteri taşıyıcılığı sıktır (103). Düşük dozda kinolon kullanımı ve dışkı içinde florokinolonların kısmen inaktive olması sonucu kinolon konsantrasyonunun düşmesi, dirençli suşların seçilmesine neden olabilir (103). Horjada ve ark. prostatit nedeniyle yirmi sekiz gün süreyle on iki saatte bir 750 mg oral siprofloksasin tedavisi verilmiş olan yirmi dokuz hastanın dışkı kültürlerini değerlendirmişlerdir. Başlangıçta intestinal florokinolon dirençli bakteri taşıyıcılığı

saptanmayan on bir hastanın, tedavi sırasında tekrarlanan dışkı örneklerinden siprofloksasin dirençli *E.coli* izole edilmiştir (103). Yağcı ve ark. yaptıkları çalışmada 136 hastanın dışkı kültürlerini değerlendirmiş; 50 yaşın üstünde olmanın, hastanede yatmanın ve dışkı örneği alınmasından önceki altı ay içinde florokinolon kullanımının intestinal kinolon dirençli *E.coli* taşıyıcılığı riskini artırdığını göstermişlerdir (104).

Tartışmalı olmakla birlikte günlük pratikte uygulanan yöntemlerden birisi de yeni gelişen PSA yüksekliği olan hastalara subklinik enfeksiyöz prostatit şüphesiyle ampirik olarak uzun süreli florokinolon verilmesidir (6). Hastanemizde de klinik şüphe durumunda bu yöntem uygulanmaktadır. Bu nedenle intestinal kinolon dirençli bakteriyel kolonizasyon oranlarının yüksek saptandığı düşünülebilir.

Fransa'da yapılmış bir çalışmada, hastaneye başvuru sırasında alınan rektal sürüntü örneklerinden *E.coli* izole edilen 360 hasta değerlendirmiştir. Siprofloksasin direnci % 11.4 saptanmıştır. Hastaların % 9.7'sinden izole edilen *E.coli* suşlarının siprofloksasine duyarlı olmakla birlikte nalidiksik asite dirençli olduğu görülmüştür. İntestinal siprofloksasin dirençli *E.coli* taşıyıcılığı için risk faktörleri; ileri yaş, bakım evinde yaşama veya hastaneden yeni taburcu olma, hastaneye kabulden önceki üç ay içinde bir hafta veya daha uzun süreyle florokinolon veya beta laktam antibiyotik kullanım öyküsü olarak belirlenmiştir (51).

Yaptığımız bu çalışmada ise dışkı kültürlerinden izole edilen tüm bakteriler (74 *E.coli*, iki *Klebsiella* ve beş *Enterococcus* izolatu) risk analizine dahil edilmiştir. Dışkı kültürünün alınmasından bir yıl öncesine kadar geçen süre içerisinde ÜSİ geçirme öyküsünün, üç ay öncesine kadar geçen sürede antibiyotik ve özellikle florokinolon kullanımının, intestinal siprofloksasin dirençli bakteri kolonizasyonu için risk faktörü olduğu bulunmuştur. İleri yaş, altta yatan hastalık, hastanede yatış veya cerrahi operasyon geçirme öyküsü ile bir ilişki saptanmamıştır.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten bakterilerle kolonizasyonun da, bu mikroorganizmalarla enfeksiyon gelişmesine zemin hazırladığı bilinmektedir (105). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış geniş kapsamlı bir çalışmada GSBL (+) *Enterobacteriaceae* ile intestinal kolonizasyonu olan hastaların % 8.5'inde, GSBL (+) mikroorganizmalara bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir (105). İspanya'da yapılmış bir başka çalışmada, toplum kökenli GSBL (+) bakteriyel enfeksiyonu olan kırk hasta, hastaneye yatış öncesi değerlendirilmiş; % 70'inde intestinal GSBL (+) *E.coli* veya *K.pneumoniae* taşıyıcılığı olduğu tespit edilmiştir (106). Klinik önemi nedeniyle çalışmamızda da, izole edilen siprofloksasine dirençli 74 *E.coli* ve iki *Klebsiella* suşunda GSBL varlığını araştırılmış ve GSBL pozitifliğinin sırasıyla % 39.2 ve % 50 olduğu görülmüştür.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten mikroorganizmalarla kolonizasyon sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır (106). İspanya'da yapılmış bir çalışmada intestinal GSBL (+) *Enterobacteriaceae* taşıyıcılığının, 1991-2003 yılları arasında; ayaktan takip edilen hastalarda % 0.3'ten % 5.5'e, hastanede yatan hastalarda % 0.7'den % 11.3'e yükseldiği gözlenmiştir ($P<0.001$). Sağlıklı erişikşkinler ayrıca değerlendirilmiş ve fekal florada GSBL (+) *Enterobacteriaceae* taşıyıcılığı % 3.7 bulunmuştur (107). Suudi Arabistan'da yapılmış bir başka çalışmada intestinal GSBL (+) bakteri kolonizasyonu hastanede yatan hastalarda % 26.1, ayaktan takip edilen hastalarda % 15.4, sağlıklı insanlarda % 13.1 oranında izlenmiştir (108). Fransa'da yapılmış bir çalışmada 163 sağlıklı gönüllüde fekal florada GSBL (+) *E.coli* taşıyıcılığı % 8 bulunmuştur (109). Yakın zamanda Japonya'da yapılmış bir çalışmada sağlıklı erişkinlerde intestinal GSBL (+) *Enterobacteriaceae* taşıyıcılığı % 6.4 saptanmıştır (110). Yaptığımız bu çalışmada TRUSPB planlanan hastaların % 17.9'unun dışkı kültüründe, GSBL (+) *Enterobacteriaceae* üremesi tespit edilmiştir. Seçici besiyeri kullanılarak sadece siprofloksasine dirençli bakteriler izole edildiğinden gerçek oranın bunun biraz daha üzerinde olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sağlıklı erişkinlerden alınan 270 rektal sürüntü örneğinin değerlendirildiği, Çin’de yapılmış bir çalışmada rektal sürüntü kültürlerinin % 7’sinde GSBL (+) bakteri üremesi saptanmıştır. Rektal sürüntü alınmasından önceki üç ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olmasının intestinal GSBL (+) bakteri taşıyıcılığı riskini artırdığı gözlenmiştir (OR=3.2, % 95 CI 1.1-9.0, P=0.03) (111). Bizim çalışmamızda; fekal florada bulunan siprofloksasin dirençli *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında, GSBL pozitifliği riskini artıran tek faktörün yakın zamanda beta laktam antibiyotik kullanımı olduğu tespit edilmiştir.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten bakterilerde diğer sınıf antibiyotiklere direnç olasılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir (106). GSBL kodlayan plazmidler sıklıkla, sulfanomidler, aminoglikozidler ve florokinolonlar gibi farklı sınıf antibiyotiklere direnç genlerini de taşırlar (55). Üropatojen 161 GSBL (+) ve 161 GSBL (–) *E.coli* izolatının karşılaştırıldığı bir çalışmada; GSBL (+) *E.coli* suşlarında ampisilin (P<0.001), amoksisilin-klavulonat (P=0.003), aztreonam (P<0.001), siprofloksasin (P<0.001), gentamisin (P<0.001), piperasilin-tazobaktam (P=0.008) ve trimetoprim-sulfametoksazol (P<0.001) direncinin çok daha yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir. İmipenem, nitrofurantoin ve fosfomisin direnç oranları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır (57). Bizim çalışmamızda da, GSBL (+) *E.coli* ve *Klebsiella* izolatlarında gentamisin, nitrofrantoin, fosfomisin, trimetoprim-sulfametoksazol ve amoksisilin-klavulonat direncinin GSBL üretmeyen izolatlarla oranla daha sık olup olmadığı değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı direnç artışı sadece gentamisin için saptanmıştır. Ancak bu sonucu değerlendirirken; alınan dışkı kültürlerinde üreyen bakterilerin tamamının siprofloksasine dirençli oldukları; bu nedenle beta laktam dışı antibiyotik direncinin, çalışmamızda izole edilen GSBL (–) bakterilerde bile normalden yüksek saptanmış olduğu unutulmamalıdır.

Enterokoklar da normal intestinal florada yaygın olarak bulunan bakterilerdir. Prostat biyopsisi sonrası enfeksiyon gelişimine neden olan patojen mikroorganizlardan biri olması açısından önem taşımaktadırlar. Almanya’da 1999-2000 yılları arasında yapılmış, poliklinik hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, 497 hastanın dışkı

kültürü değerlendirilmiştir. Alınan örneklerin % 41.2'sinde *E.faecalis*, % 12.1'inde *E.faecium* üremesi tespit edilmiştir. *E.faecalis* izolatlarında florokinolonlara direnç saptanmazken, *E.faecium* izolatlarının % 40'ında siprofloksasin direnci saptanmıştır. Doksisiklin ve ampisilin direnci sırasıyla *E.faecalis*'te % 30, % 0.5; *E.faecium*'da % 13, % 3.3 bulunmuştur. Vankomisine dirençli enterokok izole edilmemiştir (28). Dışkı örneklerinin alınmasından önceki üç ay içinde antibiyotik kullanım öyküsünün dirençli enterokoklarla intestinal kolonizasyon riskini artırdığı bulunmuştur (OR=2.9, % 95 CI 1.2-6.8) (28).

Daha önce de belirtildiği gibi bizim çalışmamızda beş hastanın dışkı kültüründe siprofloksasin dirençli *Enterococcus* spp. üremesi olmuştur. Vankomisin dirençli enterokok izole edilmemiştir. Ampisiline ve tetrasiklinlere direnç oranı ise yüksek bulunmuştur. Ancak dışkı kültürleri yalnızca EMB agara ekilmiş olduğundan siprofloksasin dirençli *Enterococcus* spp. oranının gerçekte olduğundan düşük düzeyde saptanmış olabileceği dikkate alınmalıdır.

Fekal florada bulunan bakterilerin direkt olarak TRUSPB sonrası enfeksiyona yol açtığı kanıtlanamamış olmakla birlikte, intestinal dirençli bakteri taşıyıcılığının TRUSPB sonrası dirençli bakterilerle enfeksiyon riskini artırdığı varsayılmaktadır. Bizim bulduğumuz sonuçlar da bunu desteklemektedir. Bu nedenle TRUSPB planlanan hastaların dışkı kültürlerinden elde ettiğimiz bakterilerin, florokinolon dışındaki potansiyel profilaktik ajanlara direnç durumlarının TRUSPB için en doğru profilaktik rejimin belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Prostat biyopsisi öncesi uygulanacak profilaktik ajanın seçiminde şüphesiz tek kriter direnç oranları değildir. Kullanılacak antibiyotığın, oral biyoyararlanımının iyi, dirençli suşların seçimine neden olma potansiyelinin az olması; en önemlisi prostat dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunması ve bu konsantrasyonu uzun süre devam ettirmesi gereklidir.

Florokinolonlar prostat dokusunda iyi penetre olabilmeleri, uzun süre yüksek konsantrasyonda kalabilmeleri ve geniş etki spektrumları nedeniyle; TRUSPB profilaksisinde en çok tercih edilen ajanlardır (4). Ancak florokinolonlara dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyon sıklığı tüm dünyada giderek artmakta ve her alanda florokinolonların kullanımını kısıtlamaktadır. Daha önce yapılmış çalışmalarda TRUSPB sonrası enfeksiyona yol açan *E.coli*'lerin % 90'ının siprofloksasine dirençli olduğu gösterilmiştir (76). Başka bir araştırmada TRUSPB sonrası florokinolon dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyon oranının 2004 yılı ile kıyaslandığında 2006'da istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (112). Levofloksasin profilaksisi altında TRUSPB yapılan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada; prostatit gelişen hastaların hepsinde (% 1.3) levofloksasin dirençli *E.coli* üremesi saptanmıştır (77). Türkiye'de 2005-2010 yıllarında yapılmış bir çalışmada; siprofloksasin profilaksisi altında TRUSPB sonrası prostatit gelişen on üç hasta incelenmiştir. İdrar kültüründe üreme olan on iki hastanın % 92.3'ünden *E.coli*, % 7.7'sinden *Enterococcus* spp. izole edilmiştir. Enfeksiyona yol açan tüm mikroorganizmaların florokinolonlara dirençli olduğu görülmüştür. Tüm *E.coli* izolatlarının trimetoprim-sulfametoksazole direnç gösterdiği; buna karşılık nitrofurantoin ve amikasin % 90'ın üzerinde duyarlılık bulunduğu saptanmıştır (6). Retrospektif olarak 1216 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların % 1.4'ünde akut prostatit saptanmış; prostatit tanılı olguların % 53'ünden *E.coli* izole edilmiştir. Üreyen *E.coli* suşlarının % 88'i florokinolonlara, % 77'si trimetoprim-sulfametoksazole dirençli olarak rapor edilmiştir (75). Bu sonuçlar TRUSPB profilaksisinde florokinolonların günümüzde eskisi kadar güvenli olmadığını düşündürmektedir. Florokinolon direncinin diğer antimikrobiyal ajanlara dirençle birlikteliğinin sık olması profilaksi seçeneklerini daha da kısıtlamaktadır (38).

Üçüncü kuşak sefalosporinlerle yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada olumlu sonuçlar alınmış olmakla birlikte, prostat dokusuna dağılımlarının düşük olması ve genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar tarafından inhibe edilebilmeleri önemli birer dezavantajdır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, TRUSPB sonrası GSBL (+) bakterilere bağlı enfeksiyon sıklığının arttığını ve GSBL üreten etkenlerin yaklaşık % 90'ının siprofloksasine, % 50'sinin amoksisilin-klavulonata dirençli olduğunu göstermektedir (6, 95). Özden ve ark. TRUSPB yapılan 1339 hastayı değerlendirmişlerdir. Siprofloksasin profilaksisi altında hastaların % 2.1'inde işlem sonrası akut bakteriyel prostatit gelişmiştir. Hastaların % 1.3'ünde kan ve/veya idrar kültüründe üreme saptanmış, üreyen bakterilerin % 76.5'inin florokinolonlara dirençli olduğu görülmüştür. İdrar ve kan kültürlerinden elde edilen bakterilerin % 82.4'ünün *E.coli* olduğu ve bu suşların % 42.9'unun GSBL ürettiği saptanmıştır. GSBL (+) *E.coli* suşlarına karşı; florokinolon, amikasin, sefazolin, seftriakson ve sefepim aktivitesinin daha az olduğu tespit edilmiştir (84).

Prostat biyopsisi sonrası enfeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen bakteri *E.coli*'dir (4, 70, 84). TRUSPB sonrası *E.coli*'ye bağlı febril epizot % 0.1-7 oranında bildirilmiştir (3). Bu nedenle profilaksi seçiminde özellikle fekal *E.coli* izolatlarının duyarlılık oranlarının bilinmesi daha önemlidir. Honkong'da 2004 yılında gerçekleştirilmiş bir çalışmada 409 poliklinik hastasının dışkı örnekleri incelenmiş, bunların % 43'ünde kinolon dirençli *E.coli* üremesi tespit edilmiştir. Kinolon dirençli *E.coli* izolatlarında gentamisin direncinin % 50'ye yaklaştığı; ampisiline % 87, trimetoprim-sulfametoksazole % 69, amoksisilin-klavulonik aside % 23, sefoksitine % 24, sefotaksime % 15, seftazidime % 2, nitrofurantoin % 21 oranında direnç olduğu gösterilmiştir (113).

Bizim çalışmamızda da, TRUSPB öncesi yapılan dışkı kültürlerinde üreyen siprofloksasin dirençli bakterilerin % 91.4'ünün *E.coli* olduğu görülmüştür. İzole edilen *E.coli* suşlarının duyarlılık oranları; levofloksasin için % 8.1, trimetoprim-sulfametoksazol için % 29.7, amoksisilin-klavulonat için % 31.1, gentamisin için % 56.8, sefotaksim için % 62.2, seftazidim için % 77, nitrofurantoin için % 97.3, ertapenem için % 97.3, fosfomisin için % 98.6, amikasin için % 100 bulunmuştur.

GSBL (+) *E.coli* izolatlarında da; nitrofurantoin, fosfomisin, ertapenem ve amikasin duyarlılıkları oldukça yüksek (sırasıyla % 100, % 96.6, % 93.1 ve % 100) saptanmıştır.

Çalışmamızda dışkı kültürlerinde üreyen siprofloksasin dirençli *E.coli*, *Klebsiella* ve *Enterococcus* suşlarının tamamı dahil edildiğinde nitrofurantoine duyarlılık oranının % 95, fosfomisine duyarlılık oranının % 98.8 olduğu görülmüştür. *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarının hiçbirinde amikasin direnci saptanmamıştır. *Enterococcus* suşlarında tek başına etkin olmadığından amikasin duyarlılığı çalışılmamış olmakla birlikte; hiçbir izolatta yüksek düzey gentamisin direncine rastlanmamıştır. Bu sonuçlara göre amikasin, nitrofurantoin ve fosfomisinin TRUSPB profilaksisinde birer alternatif olabileceği düşünülmüştür.

Yapılmış çalışmalarda TRUSPB profilaksisinde siprofloksasin ve gentamisin kombinasyonun tek başına siprofloksasine üstün olmadığı gösterilmiştir (74, 94). Çalışmamızda kullanılan profilaksi rejiminde gentamisin de yer almasına rağmen, TRUSPB sonrası ürosepsis gelişen iki hastanın idrar ve kan kültürlerinden izole edilen patojenlerin birinin gentamisin duyarlı *E.coli*, diğerinin gentamisin dirençli *K.pneumoniae* olduğu görülmüştür. Üstelik bu çalışmada; TRUSPB öncesi alınan dışkı kültüründe siprofloksasin dirençli bakterilerde ilave gentamisin direnci olmasının, işlem sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişimi riskini istatistiksel olarak anlamlı oranda artırmadığı da saptanmıştır.

Amikasin ise TRUSPB profilaksisinde gentamisinden üstün olabilir. Amikasin direnci, gentamisinden daha az görülmektedir; çünkü gentamisin molekülünü modifiye ederek dirence neden altı enzim olduğu bildirilmişken, amikasini modifiye edebilen tek bir enzim (aminoglikozid 6'-N-asetil transferaz) keşfedilmiştir (95). TRUSPB sonrası enfeksiyon etkeni olarak izole edilen mikroorganizmalarda amikasin duyarlılığı yüksektir. TRUSPB'yi takiben ÜSİ tanısı almış 21 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastalardan alınan kan ve idrar kültüründe izole edilen bakterilerin tamamının amikasin ve karbapenemlere duyarlı olduğu görülmüştür (114). Karşılaştırmalı yapılmış 871

hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada standart profilaktik rejime 1 gr tek doz intramüsküler amikasin eklenmesinin TRUSPB sonrası kan dolaşımı enfeksiyonu ($P=0.003$) ve kültür (+) enfeksiyon ($P=0.02$) gelişimini azalttığı gösterilmiştir (95). Tek doz verilmekle prostat dokusunda yüksek konsantrasyonda amikasin birikimi olduğu da gösterilmiştir (95). Ancak aminoglikozidlerin, prostat dokusuna iyi geçmekle birlikte doku konsantrasyonlarının uzun süre yüksek kalmadığı bilinmektedir (77). Özetle direnç oranlarının çok düşük olması nedeniyle amikasin, profilaktik rejimlerde diğer ajanlarla kombine kullanımı açısından ümit vadetmekle birlikte, bu konuda daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Nitrofurantoin gerek prostat dokusu ve prostat sıvısına iyi dağılması ve gerekse direnç oranlarının düşük düzeyde olması nedeniyle profilaksiste tercih edilebilecek diğer bir ajan gibi görünmektedir. Ancak nitrofurantoinle diğer profilaktik rejimleri kıyaslayan herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Sistemik dolaşımda etkin konsantrasyona ulaşamaması, üriner sistem dışındaki organ ve dokulardaki etkisinin son derece sınırlı olması da bu endikasyonla tek başına kullanımı kısıtlayan diğer nedenlerdir.

Fosfomisin hücre duvarı sentezini erken aşamada inhibe ederek, duyarlı mikroorganizmalara karşı bakterisidal aktivite gösteren bir ajandır (115). Küçük molekül yapısı, hidrofilik özelliği ve serum proteinlerine düşük oranda bağlanması sebebiyle doku dağılımı çok iyi olan bir antibiyotiktir (115). Ancak oral biyoyararlanımı çok düşüktür (115). Pek çok ülkede fosfomisin intravenöz ve intramüsküler olarak idrar yolu enfeksiyonu dışındaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde de kullanılmaktadır (115, 116). Akciğer, inflamasyon BOS, enfekte kemik dokusu, yumuşak dokular, prostat gibi pek çok dokuya iyi dağıldığı gösterilmiştir (23, 115). Fosfomisinin, prostatit tedavisi ve TRUSPB profilaksisinde kullanımı ile ilgili yapılacak çalışmalara gerek vardır. Ancak tüm dünyada yüksek duyarlılık oranları nedeniyle şimdiden birçok enfeksiyonun tedavisi ve profilaksisinde ümit vadetmektedir.

6. SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada hasta sayısı fazla olmamakla birlikte; genel popülasyonda üriner sistem enfeksiyonuna eğilimi artıran birçok durum, TRUSPB sonrası enfeksiyöz komplikasyon riskini artırıp artırmadığı açısından değerlendirilmiştir. Bulduğumuz sonuçların yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve işlem sonrası izlemi açısından literatüre katkısı olduğunu düşünüyoruz.

Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada, TRUSPB öncesi verilen profilaktik ajana dirençli bakterilerle intestinal kolonizasyonu olan olgularda, işlem sonrası enfeksiyon gelişiminin daha sık olduğu gösterilmiştir. Elbette ki prostat biyopsisi planlanan her hastadan rutin dışkı kültürü veya rektal sürüntü örneği alınması düşünülemez. Ancak tüm dünyada standart olarak kabul edilecek profilaktik rejimin belirlenmesi amacıyla yapılacak daha geniş kapsamlı araştırmalarda; intestinal flora bakterilerinde direnç oranlarının da dikkate alınmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

ÖZET

Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi Sonrası Enfeksiyon Gelişimi İçin Risk Faktörleri ve İntestinal Florada Dirençli Bakteri Taşıyıcılığının Rolü

Giriş: Bu çalışmada prostat biyopsisi sonrası enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve profilakside kullanılan antibiyotiklere dirençli bakterilerle intestinal kolonizasyon olmasının riski artırıp artırmadığının saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya siprofloksasin ve gentamisin profilaksisi altında transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi (TRUSPB) yapılan 168 hasta dahil edilmiştir. Biyopsi alınmasından önce hastalar risk faktörleri açısından sorgulanmıştır. Hastaların hepsiden profilaksi başlanmadan önce dışkı kültürü yapılmış, üreyen siprofloksasin dirençli bakterilerde antibiyogram çalışılmıştır. Üreyen gram negatif basiller için GSBL varlığı araştırılmıştır. Sorgulan risk faktörlerinin her birinin, prostat biyopsisi sonrası üriner sistem enfeksiyonu ve yüksek ateş gelişimi riskini artırıp artırmadığı Ki-kare testi ve Fisher's Exact test ve Odds oranı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların % 10.1'inde TRUSPB sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişmiştir. Yüksek ateşli enfeksiyon tablosu % 3.6, ürosepsis % 1.2 oranında görülmüştür. Sepsis gelişen hastalar dışında hiçbir hastada kültür pozitifliği saptanmamıştır. Bakteriyemi ve sepsis gelişen iki hastanın birinden *K.pneumoniae*, diğerinden *E.coli* izole edilmiştir. Yapılan risk analizinde ürolitiaz öyküsü (OR=2.23, % 95 CI 1.06-9.56, P=0.03), kalıcı üriner kateterizasyon varlığı (OR=10.64, % 95 CI 1.40-81.45, P=0.05), ve prostat biyopsisi tarihinden önceki bir yıl içinde 48 saatten uzun süre hastanede yatış (OR= 3.91, % 95 CI 1.10-14.05, P<0.03), son bir yılda üç veya daha fazla üriner sistem enfeksiyonu geçirme (OR=4.39 % 95 CI

1.02-18.84, P=0.03), yakın zamanda antimikrobiyal ajan (OR=4.85, % 95 CI 1.34-17.59, P=0.009) özellikle de beta laktam antibiyotik kullanma öyküsü olması (OR=3.28, % 95 CI 1.03-10.47, P=0.03) TRUSPB sonrası enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Prostat biyopsisi öncesi alınan dışkı örneklerinin % 48.2'sinde (81 örnekte) siprofloksasin dirençli bakteri üremesi olmuştur. Yetmiş dört hastadan *E.coli*, beş hastadan *Enterococcus* spp, iki hastadan *Klebsiella* spp. izole edilmiştir. Üreyen *E.coli* suşlarının % 39.2'sinin ve iki *Klebsiella* suşundan birinin GSBL ürettiği gösterilmiştir. İntestinal florokinolon dirençli bakteri kolonizasyonu saptanmayan hiçbir hastada TRUSPB sonrası enfeksiyon gelişmemiştir. İntestinal florokinolon dirençli bakteri taşıyıcılığının, TRUSPB sonrası enfeksiyon gelişimi riskini artırdığı sonucuna varılmıştır (P<0.001). Yakın zamanda üriner sistem enfeksiyonu geçirme (OR=3.69, % 95 CI 1.80-7.60, P<0.001), yakın zamanda antibiyotik kullanımı (OR=6.02, % 95 CI 3.08-11.77, P<0.001), özellikle de florokinolon kullanımı öyküsü olmasının (OR=5.58 % 95 CI 2.82-11.03, P<0.001) intestinal siprofloksasin dirençli bakteri taşıyıcılığı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Fekal florada bulunan siprofloksasin dirençli *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında GSBL pozitifliği riskini artıran tek faktörün beta laktam antibiyotik kullanımı olduğu saptanmıştır (OR=3.82 % 95 CI 1.03-14.10, P=0.04). Ayrıca siproflaksasin dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarında GSBL pozitifliği de mevcutsa, gentamisin dirençli olma olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (OR=3.42, % 95 CI 1.31-9.01, P=0.01). Dışkı kültürlerinden elde edilen siprofloksasin dirençli bakterilerde nitrofurantoin ve fosfomisine duyarlılık oranının yüksek (% 95, % 98.8) olduğu görülmüş, yüksek düzey gentamisine dirençli enterokok veya amikasinine dirençli *Enterobacteriaceae* izole edilmemiştir.

Tartışma: Bulduğumuz sonuçların, yüksek riskli hastaların tespiti ve bu hastalarda kullanılabilecek en uygun profilaksinin belirlenmesi amacıyla yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara yön verebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Prostat biyopsisi, üriner sistem enfeksiyonu, intestinal flora, kinolon direnci, profilaksi.

SUMMARY

The Risk Factors for Infection after Prostate Biopsy by The Guidance of Ultrasonography and The Role of Resistant Bacteria in The Intestinal Flora

Introduction: This study aimed to determine the risk factors for infection after prostate biopsy by the guidance of ultrasonography and the potential risk of intestinal colonization with resistance to prophylactic antibiotics.

Method and Material: The study involved 168 patients that had undergone prostate biopsy procedure accompanied by transrectal ultrasonography (TRUSBP) while receiving ciprofloxacin and gentamycin for prophylaxis. The patients were asked about the risk factors before the procedure. All were studied through fecal culture and antibiogram for any ciprofloxacin resistant growth. The presence of extended spectrum beta lactamases (ESBL) was also investigated for gram negative bacilli. For each of the risk factors, to determine whether it increased the urinary infection and high fever risks, chi-square and Fisher's Exact tests and Odds ratio were used.

Results: In 10.1 % of the patients, urinary infection developed after TRUSBP. The rates of high fever and urosepsis were 3.6 % and 1.2 % respectively. Except the patients with sepsis, none of the patients had positive cultures. *K.pneumoniae* and *E.coli* were isolated from each of the two patients that had bacteremia and sepsis. In the risk analysis, history of urolithiasis (OR=2.23, 95 % CI 1.06-9.56, P=0.03), permanent urinary catheterization (OR=10.64, 95 % CI 1.40-81.45, P=0.05), and longer than 48 hr hospitalization within one year before the date of prostate biopsy (OR= 3.91, 95 % CI 1.10-14.05, P<0.03), history of three or more urinary system infections in the last one year (OR=4.39 95 % CI 1.02-18.84, P=0.03), recent antimicrobial agent use (OR=4.85,

95 % CI 1.34-17.59, $P=0.009$), and use of beta lactam antibiotic (OR=3.28, 95 % CI 1.03-10.47, $P=0.03$) were determined as the risk factors for infection development after TRUSBP. In 48.2 % of the stool samples ($n=81$) obtained before the procedure, ciprofloxacin resistant bacteria (*E.coli* in 74, *Enterococcus* spp in 5, *Klebsiella* spp. in 2) were isolated. Of the *E.coli* strains, 39.2 % and of the two *Klebsiella* strains, one showed ESBL production. Of the patients that had no intestinal colonization of fluoroquinolone resistant bacteria, none developed infection after TRUSBP. Thus, intestinal colonization of fluoroquinolone resistant bacteria was determined to increase the infection risk after TRUSBP ($P<0.001$). Recent urinary system infection (OR=3.69, 95 % CI 1.80-7.60, $P<0.001$), recent antibiotic use (OR=6.02, 95 % CI 3.08-11.77, $P<0.001$), and history of fluoroquinolone use (OR=5.58, 95 % CI 2.82-11.03, $P<0.001$) in particular were shown to be risk factors for intestinal colonization of ciprofloxacin resistant bacteria. The only factor that increased the risk of ESBL positivity in ciprofloxacin resistant *E.coli* and *Klebsiella* strains in the fecal flora was found to be the use of beta lactam antibiotics (OR=3.82, 95 % CI 1.03-14.10, $P=0.04$). Moreover, with ESBL positivity in ciprofloxacin resistant *Enterobacteriaceae* isolates, higher probability of gentamycin resistance was determined (OR=3.42, 95 % CI 1.31-9.01, $P=0.01$). In the ciprofloxacin resistant bacteria isolated from fecal cultures, the sensitivity rates for nitrofurantoin and fosfomycin were high (95 %, 98.8 %). No *Enterococcus* spp resistant high level gentamycin or *Enterobacteriaceae* resistant to amycacin were detected.

Discussion: Our results may guide further studies with larger series to determine the high risk patients and optimal prophylaxis for such patients.

Key Words: Prostate biopsy, urinary system infection, intestinal flora, quinolone resistance, prophylaxis.

KAYNAKLAR

1. Djavan B, Margreiter M. Biopsy standards for detection of prostate cancer. *World J Urol.* 2007 Mar; 25(1): 11-7. Epub 2007 Mar 7.
2. Simsir A, Kismali E, Mammadov R, Gunaydin G, Cal C. Is it possible to predict sepsis, the most serious complication in prostate biopsy? *Urol Int.* 2010; 84(4): 395-9. Epub 2010 Mar 12.
3. Miura T, Tanaka K, Shigemura K, Nakano Y, Takenaka A, Fujisawa M. Levofloxacin resistant *Escherichia coli* sepsis following an ultrasound-guided transrectal prostate biopsy: report of four cases and review of the literature. *Int J Urol.* 2008 May; 15(5): 457-9.
4. Zaytoun OM, Vargo EH, Rajan R, Berglund R, Gordon S, Jones JS. Emergence of Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as Cause of Postprostate Biopsy Infection: Implications for Prophylaxis and Treatment. *Urology.* 2011 May; 77(5): 1035-41. Epub 2011 Mar 21.
5. K.G. Naber, M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Cek, M. Grabe, B. Lobel, J. Palou, P. Tenke. İdrar ve Erkek Genital Enfeksiyonlarının Tedavisine İlişkin Kılavuz. *European Association of Urology.* Mart 2006.
6. Ekici S, Cengiz M, Turan G, Alış EE. Fluoroquinolone-resistant acute prostatitis requiring hospitalization after transrectal prostate biopsy: effect of previous fluoroquinolone use as prophylaxis or long-term treatment. *Int Urol Nephrol.* 2011 May 6. [Epub ahead of print].
7. Mamıkoğlu L, İnan D. İdrar yolu enfeksiyonları In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008; s: 1487-1499.

8. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 1; 40(5): 643-54. Epub 2005 Feb 4.
9. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P, Nicolle LE; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010 Mar 1; 50(5): 625-63.
10. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 1; 52(5): e103-20.
11. Hsueh PR, Hoban DJ, Carmeli Y, Chen SY, Desikan S, Alejandria M, Ko WC, Binh TQ. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *J Infect*. 2011 Jun 10. [Epub ahead of print].
12. Yilmaz N, Agus N, Yurtsever SG, Pullukcu H, Gulay Z, Coskuner A, Kose S, Aydemir S, Gulenc N, Ozgenc O. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* in outpatient urinary isolates in Izmir, Turkey. *Med Sci Monit*. 2009 Nov; 15(11): PI61-5.
13. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F; Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated

from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Nov; 56(5): 914-8. Epub 2005 Sep 20.

14. Kurtaran B, Candevir A, Tasova Y, Kibar F, Inal AS, Komur S, Aksu HS. Antibiotic resistance in community-acquired urinary tract infections: prevalence and risk factors. *Med Sci Monit.* 2010 May; 16(5): CR246-51.

15. Özyurt M, Haznedaroğlu T, Şahiner F, Öncül O, Ceylan S, Ardiç N, Erdemoğlu A. Antimicrobial resistance profiles of community-acquired uropathogenic *Escherichia coli* isolates during 2004-2006 in a training hospital in Istanbul. *Mikrobiyol Bul.* 2008 Apr; 42(2): 231-43.

16. Aypak C, Altunsoy A, Düzgün N. Empiric antibiotic therapy in acute uncomplicated urinary tract infections and fluoroquinolone resistance: a prospective observational study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2009 Oct 24; 8: 27.

17. Kaya A. Üretrit, prostatit, epididimit, orşit In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008; s: 1499-1506.

18. Richens J. Main presentations of sexually transmitted infections in men. *BMJ.* 2004 May 22; 328(7450): 1251-3.

19. Wagenlehner FM, Weidner W, Sörgel F, Naber KG. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Jul; 26(1): 1-7.

20. Trojian TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician.* 2009 Apr 1; 79(7): 583-7.

21. Köşker PZ. *Enterobacteriaceae* In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds). *Tıbbi Mikrobiyoloji 6. Baskı.* Ankara: Atlas Kitapçılık, 2010; s: 301-323.

22. Özinel MA. *Enterobacteriaceae* In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008; s: 2126-2149.
23. Kepekçi SP. İdrar kültürlerinden izole ediele *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığı. Uzmanlık tezi, İstanbul 2005.
24. Özakın C. *Klebsiella* türleri In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008; s: 2147-2149.
25. Durmaz G. Enterokoklar In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008; s: 2057-2065.
26. Kılıç A. Enterokoklar ve diğer gram pozitif koklar In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds). *Tıbbi Mikrobiyoloji 6. Baskı*. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2010; s: 243-246.
27. Yıldırım M. Enterokoklar ve Enterokoklarla Gelişen İnfeksiyonlar. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 2: 46-52.
28. Lietzau S, Hoewner M, von Baum H, Marre R, Brenner H. Antibiotic resistant fecal isolates of Enterococci among unselected patients outside the clinical sector: an epidemiological study from Southern Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Apr; 15(4): 275-7.
29. Nazik H, Öngen B. Türkiye’de plazmit aracılı kinolon direnci. *ANKEM Derg* 2010; 24(1): 46-54.
30. Topçu AW, Koç MM. Kinolonlar In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008; s: 341-355.

31. Bearden DT, Danziger LH. Mechanism of action of resistance to quinolones. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (10s): 224-232.
32. Hooper D. Emerging Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7: 337-341.
33. Hooper D. Quinolones In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. (eds). *Basic Principles in the Diagnosis and Management of Infectious Diseases 6ed*. Philadelphia: New York: Elsevier/Churchill Livingstone, 2005: 451-467.
34. Akova M. Antibiyotik Kullanımı ile Direnç İlişkisi In: Leblecioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003. s: 67-73.
35. Ulusoy S. Kinolonlar In: Leblecioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003. s: 407-416.
36. Gür D. Antimikrobik Tedavide Yeni Direnç Sorunları In: Türkyılmaz R, Tülek N, Dokuzoğuz B. (eds). *Antimikrobiyal Tedavide Yenilikler*. Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları, 2000: 59-65.
37. Gür D. Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları In: Leblecioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003. s: 31-41.
38. Gür D. Hastane infeksiyonu etkeni çoklu dirençli gram negatif mikroorganizmalar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2003; 7: 111-117.
39. Bal Ç. Toplum kökenli infeksiyonlarda gram negatif çomak direnci. *ANKEM Derg* 2006; 20 (Ek 2): 278-281.
40. Arsène S, Leclercq R. Role of a qnr-like gene in the intrinsic resistance of *Enterococcus faecalis* to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Sep; 51(9): 3254-8. Epub 2007 Jul 9.

41. Oyamada Y, Ito H, Fujimoto K, Asada R, Niga T, Okamoto R, Inoue M, Yamagishi J. Combination of known and unknown mechanisms confers high-level resistance to fluoroquinolones in *Enterococcus faecium*. *J Med Microbiol*. 2006 Jun; 55(Pt 6): 729-36.
42. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008; s: 243-257.
43. Yorgancıgil B. Beta laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 6 (2): 1999.
44. Öztürk S. Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarında GSBL (+) *E.coli* İzolatlarında Risk Faktörleri ve Moleküler Tiplendirme. Uzmanlık tezi, Ankara 2007.
45. Demir N. Gram Negatif Bakterilerde Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üretimine Katkıda Bulunan Çeşitli Risk Faktörlerinin Araştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul 2006.
46. Gür D. Hastane infeksiyonlarında önem kazanan gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane İnfek. Derg.* 1997; 1 : 38-45.
47. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clinical Microbiology Reviews*. Oct. 2005, p. 657–686.
48. Duman Y, Güçlüer N, Serindağ A, Tekerekoğlu MS. *Escherichia coli* suşlarında antimikrobial duyarlılık ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz varlığı. *Fırat Tıp Dergisi* 2010; 15 (4): 197-200.
49. Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. Hastane infeksiyonu etkeni enterobakterilerde beta laktam antibiyotiklere duyarlılık ve ESBL sıklığının araştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 11 (1) / 6 – 9.

50. Öztürk CE, Kaya AD, Yücel M, Çalışkan E, Behçet M, Ankaralı H. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz tespitinde kullanılan bazı fenotipik testlerin karşılaştırılması. *ANKEM Derg.* 2010; 24 (3): 111-116.
51. de Lastours V, Chau F, Tubach F, Pasquet B, Ruppé E, Fantin B. Independent behavior of commensal flora for carriage of fluoroquinolone-resistant bacteria in patients at admission. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Dec; 54 (12): 5193-200. Epub 2010 Sep 27.
52. Hadway P, Barrett LK, Waghorn DJ, Hasan K, Bdesha A, Haldar N, Kelleher J. Urosepsis and bacteraemia caused by antibiotic-resistant organisms after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *BJU Int.* 2009 Dec; 104 (11): 1556-8.
53. Ena J, Amador C, Martinez C, Ortiz de la Tabla V. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *J Urol.* 1995 Jan; 153 (1): 117-20.
54. van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, van't Wout JW, Groeneveld GH, Becker MJ, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfos NM, Ablij HC, Leyten EM, Blom JW, van Dissel JT. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Mar; 66 (3): 650-6. Epub 2010 Dec 1.
55. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, Azap OK, Arpin C, Pascual A, Livermore DM, Garau J, Carmeli Y. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009 Sep 1; 49 (5): 682-90.
56. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk

factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis*. 2001 Apr 15; 32 (8): 1162-71. Epub 2001 Mar 26.

57. Ena J, Arjona F, Martínez-Peinado C, López-Perezagua Mdel M, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology*. 2006 Dec; 68 (6): 1169-74.

58. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Fishman NO, Bilker WB, Mao X, Lautenbach E. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis*. 2005 May 1; 40 (9): 1317-24. Epub 2005 Mar 30.

59. Serefhanoglu K, Turan H, Timurkaynak FE, Arslan H. Bloodstream infections caused by ESBL-producing *E.coli* and *K.pneumoniae*: risk factors for multidrug-resistance. *Braz J Infect Dis*. 2009 Dec; 13 (6): 403-7.

60. Gur D, Hascelik G, Aydin N, Telli M, Gültekin M, Ogülnç D, Arikan OA, Uysal S, Yaman A, Kibar F, Gülay Z, Sumerkan B, Esel D, Kayacan CB, Aktas Z, Soyletir G, Altinkanat G, Durupinar B, Darka O, Akgün Y, Yayla B, Gedikoglu S, Sinirtas M, Berktaş M, Yaman G. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother*. 2009 Aug; 21 (4): 383-9.

61. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B; Turkish MYSTIC Study Group. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Dec; 59 (4): 453-7. Epub 2007 Sep 21.

62. Yumuk Z, Afacan G, Nicolas-Chanoine MH, Sotto A, Lavigne JP. Turkey: a further country concerned by community-acquired *Escherichia coli* clone O25-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Aug; 62 (2): 284-8. Epub 2008 May 2.

63. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan H, Timurkaynak F, Senger SS. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb; 16 (2): 147-51. Epub 2009 Aug 18.
64. Conceição N, de Oliveira Cda C, da Silva PR, Avila BG, de Oliveira AG. Trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of enterococci in a Brazilian tertiary hospital: a 4-year study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011 Mar-Apr; 44 (2): 177-81. Epub 2011 Apr 1.
65. Rattanaumpawan P, Tolomeo P, Bilker WB, Fishman NO, Lautenbach E. Risk factors for fluoroquinolone resistance in *Enterococcus* urinary tract infections in hospitalized patients. *Epidemiol Infect*. 2011 Jun; 139 (6): 955-61. Epub 2010 Aug 9.
66. Akhtar N, Alzahrani A, Obeid Oel-T, Dassal D. In vitro ciprofloxacin resistance patterns of gram-positive bacteria isolated from clinical specimens in a teaching hospital in Saudi Arabia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2009 Jul-Sep; 21 (3): 54-6.
67. M. A. Schouten, A. Voss, J. A. A. Hoogkamp-Korstanje, and The European VRE Study Group. Antimicrobial Susceptibility Patterns of Enterococci Causing Infections in Europe. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 October; 43 (10): 2542–2546.
68. Piekarska K, Gierczyński R, Ławrynowicz-Paciorek M, Kochman M, Jagielski M. Novel gyrase mutations and characterization of ciprofloxacin-resistant clinical strains of *Enterococcus faecalis* isolated in Poland. *Pol J Microbiol*. 2008; 57 (2): 121-4.
69. Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M, Sato J. The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *J Infect Chemother*. 2011 Feb; 17 (1): 126-38. Epub 2010 Dec 21.
70. Lee SH, Chen SM, Ho CR, Chang PL, Chen CL, Tsui KH. Chang Gung Med J. 2009 Nov-Dec; 32 (6): 623-7. Risk factors associated with transrectal ultrasound guided

prostate needle biopsy in patients with prostate cancer. *Chang Gung Med J*. 2009 Nov-Dec; 32 (6): 623-7.

71. de Jesus CM, Corrêa LA, Padovani CR. Complications and risk factors in transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. *Sao Paulo Med J*. 2006 Jul 6; 124 (4): 198-202.

72. Rodríguez-Patrón Rodríguez R, Mayayo Dehesa T, Lennie Zucharino A, González Galán A, Peral Amorós M. Complications of prostatic echo-guided transrectal biopsy and tolerance depending on the patient and the operator. Study of 205 patients. *Arch Esp Urol*. 2002 Jun; 55 (5): 509-21.

73. Puig J, Darnell A, Bermúdez P, Malet A, Serrate G, Baré M, Prats J. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? *Eur Radiol*. 2006 Apr; 16 (4): 939-43. Epub 2006 Jan 4.

74. Otrock ZK, Oghlakian GO, Salamoun MM, Haddad M, Bizri AR. Incidence of urinary tract infection following transrectal ultrasound guided prostate biopsy at a tertiary-care medical center in Lebanon. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Oct; 25 (10): 873-7.

75. Stoica G, Cariou G, Colau A, Cortesse A, Hoffmann P, Schaetz A, Sellam R. Epidemiology and treatment of acute prostatitis after prostatic biopsy. *Prog Urol*. 2007 Sep; 17 (5): 960-3.

76. Batura D, Rao GG, Nielsen PB. Prevalence of antimicrobial resistance in intestinal flora of patients undergoing prostatic biopsy: implications for prophylaxis and treatment of infections after biopsy. *BJU Int*. 2010 Oct; 106 (7): 1017-20. Epub 2010 Mar 16.

77. Shigehara K, Miyagi T, Nakashima T, Shimamura M. Acute bacterial prostatitis after transrectal prostate needle biopsy: clinical analysis. *J Infect Chemother*. 2008 Feb; 14 (1): 40-3. Epub 2008 Feb 24.

78. Donzella JG, Merrick GS, Lindert DJ, Andreini HJ Jr, Curtis RL, Luna IH, Allen Z, Butler WM. Epididymitis after transrectal ultrasound-guided needle biopsy of prostate gland. *Urology*. 2004 Feb; 63 (2): 306-8.
79. Erdogan H, Ekinçi MN, Hoscan MB, Erdogan A, Arslan H. Acute bacterial meningitis after transrectal needle biopsy of the prostate: a case report. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008; 11 (2): 207-8. Epub 2008 Mar 4.
80. Alecsandru D, Gestoso I, Romero A, Martinez A, Garcia A, Lobo J, Yagüe MR. *E.coli* multiresistant meningitis after transrectal prostate biopsy. *Scientific World Journal*. 2006 Jan 29; 6: 2323-6.
81. Labarthe P, Laroche M, Massip P, Khedis M, Huyghe E, Plante P, Soulié M. Epidural abscess after prostatic biopsies. *Prog Urol*. 2005 Sep; 15 (4): 733-5.
82. Fradet V, McCormack M, Perrotte P, Karakiewicz P, Saad F. An epidural abscess following transrectal ultrasound-guided biopsies of the prostate. *Can J Urol*. 2005 Dec; 12 (6): 2899-90.
83. Schaeffer AJ, Montorsi F, Scattoni V, Perroncel R, Song J, Haverstock DC, Pertel PE. Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate. *BJU Int*. 2007 Jul; 100 (1): 51-7.
84. Ozden E, Bostanci Y, Yakupoglu KY, Akdeniz E, Yilmaz AF, Tulek N, Sarikaya S. Incidence of acute prostatitis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* after transrectal prostate biopsy. *Urology*. 2009 Jul; 74 (1): 119-23. Epub 2009 May 22.
85. Carlson WH, Bell DG, Lawen JG, Rendon RA. Multi-drug resistant *E.coli* urosepsis in physicians following transrectal ultrasound guided prostate biopsies: three cases including one death. *Can J Urol*. 2010 Apr; 17 (2): 5135-7.

86. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11; 5: CD006576.
87. Shandera KC, Thibault GP, Deshon GE Jr. Variability in patient preparation for prostate biopsy among American urologists. *Urology*. 1998 Oct; 52 (4): 644-6.
88. Shivde SR, Cooke RP, O'Neill WA, Cowie AG, Lawrence WT, Watson GM. Trimethoprim versus gentamicin for the prevention of bacteriuria following transrectal biopsy of the prostate: do patients need additional anaerobic cover? *Urol Int*. 2002; 69 (2): 106-10.
89. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy*. 2003 Dec; 49 (6): 269-79.
90. Lugg J, Lettieri J, Stass H, Agarwal V. Determination of the concentration of ciprofloxacin in prostate tissue following administration of a single, 1000 mg, extended-release dose. *J Chemother*. 2008 Apr; 20 (2): 213-8.
91. Shigemura K, Tanaka K, Yasuda M, Ishihara S, Muratani T, Deguchi T, Matsumoto T, Kamidono S, Nakano Y, Arakawa S, Fujisawa M. Efficacy of 1-day prophylaxis medication with fluoroquinolone for prostate biopsy. *World J Urol*. 2005 Nov; 23 (5): 356-60. Epub 2005 Oct 28.
92. Cam K, Kayikci A, Akman Y, Erol A. Prospective assessment of the efficacy of single dose versus traditional 3-day antimicrobial prophylaxis in 12-core transrectal prostate biopsy. *Int J Urol*. 2008 Oct; 15 (11): 997-1001. Epub 2008 Aug 20.
93. Briffaux R, Coloby P, Bruyere F, Ouaki F, Pires C, Doré B, Irani J. One preoperative dose randomized against 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *BJU Int*. 2009 Apr; 103 (8): 1069-73; discussion 1073. Epub 2008 Nov 19.

94. Ho HS, Ng LG, Tan YH, Yeo M, Cheng CW. Intramuscular gentamicin improves the efficacy of ciprofloxacin as an antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Ann Acad Med Singapore*. 2009 Mar; 38 (3): 212-6.
95. Batura D, Rao GG, Bo Nielsen P, Charlett A. Adding amikacin to fluoroquinolone-based antimicrobial prophylaxis reduces prostate biopsy infection rates. *BJU Int*. 2011 Mar; 107 (5): 760-4. Epub 2010 Oct 4.
96. Hori S, Sengupta A, Joannides A, Balogun-Ojuri B, Tilley R, McLoughlin J. Changing antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: are we putting our patients at risk? *BJU Int*. 2010 Nov; 106 (9): 1298-302; discussion 1302.
97. Abbas AM, Taylor MC, Da Silva C, Francis RA, Bennet C. Penetration of ceftazidime into the human prostate gland following intravenous injection. *J Antimicrob Chemother*. 1985 Jan; 15 (1): 119-21.
98. Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, Jianbo L, Fareed K, Jones JS. Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. *Urology*. 2011 Apr; 77 (4): 910-4. Epub 2011 Feb 12.
99. Roberts RO, Bergstralh EJ, Besse JA, Lieber MM, Jacobsen SJ. Trends and risk factors for prostate biopsy complications in the pre-PSA and PSA eras, 1980 to 1997. *Urology*. 2002 Jan; 59 (1): 79-84.
100. Lautenbach E, Santana E, Lee A, Tolomeo P, Black N, Babson A, Perencevich EN, Harris AD, Smith CA, Maslow J. Efficient recovery of fluoroquinolone-susceptible and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* strains from frozen samples. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Apr; 29 (4): 367-9.
101. Kuntaman K, Lestari ES, Severin JA, Kershof IM, Mertaniasih NM, Purwanta M, Hadi U, Johnson JR, van Belkum A, Verbrugh HA; Antimicrobial Resistance in Indonesia, Prevalence and Prevention Study Group. Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*, Indonesia. *Emerg Infect Dis*. 2005 Sep; 11 (9): 1363-9.

102. Liss MA, Chang A, Santos R, Nakama-Peebles A, Peterson EM, Osann K, Billimek J, Szabo RJ, Dash A. Prevalence and significance of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* in patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy. *J Urol*. 2011 Apr; 185 (4): 1283-8. Epub 2011 Feb 22.
103. Horcajada JP, Vila J, Moreno-Martínez A, Ruiz J, Martínez JA, Sánchez M, Soriano E, Mensa J. Molecular epidemiology and evolution of resistance to quinolones in *Escherichia coli* after prolonged administration of ciprofloxacin in patients with prostatitis. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Jan; 49 (1): 55-9.
104. Yagci D, Yoruk F, Azap A, Memikoglu O. Prevalence and risk factors for selection of quinolone-resistant *Escherichia coli* strains in fecal flora of patients receiving quinolone therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Mar; 53 (3): 1287-9. Epub 2008 Dec 8.
105. Reddy P, Malczynski M, Obias A, Reiner S, Jin N, Huang J, Noskin GA, Zembower T. Screening for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among high-risk patients and rates of subsequent bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 1; 45 (7): 846-52. Epub 2007 Aug 20.
106. Valverde A, Grill F, Coque TM, Pintado V, Baquero F, Cantón R, Cobo J. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum-beta-lactamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. *J Clin Microbiol*. 2008 Aug; 46 (8): 2796-9. Epub 2008 Jun 18.
107. Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán A, Baquero F, Cantón R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol*. 2004 Oct; 42 (10): 4769-75.
108. Kader AA, Kumar A, Kamath KA. Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in patients and

asymptomatic healthy individuals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Sep; 28 (9): 1114-6. Epub 2007 Jun 28.

109. Woerther PL, Angebault C, Lescat M, Ruppé E, Skurnik D, Mnai AE, Clermont O, Jacquier H, Costa AD, Renard M, Bettinger RM, Epelboin L, Dupont C, Guillemot D, Rousset F, Arlet G, Denamur E, Djossou F, Andremonet A. Emergence and dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: lessons from the study of a remote and controlled population. *J Infect Dis.* 2010 Aug 15; 202 (4): 515-23.

110. Luvsansharav UO, Hirai I, Niki M, Nakata A, Yoshinaga A, Moriyama T, Yamamoto Y. Prevalence of fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among healthy adult people in Japan. *J Infect Chemother.* 2011 Feb 26. [Epub ahead of print].

111. Tian SF, Chen BY, Chu YZ, Wang S. Prevalence of rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among elderly people in community settings in China. *Can J Microbiol.* 2008 Sep; 54 (9): 781-5.

112. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, Macchia RJ, Blank W, Grunberger I, Colon I. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy: are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol.* 2008 Mar; 179 (3): 952-5; discussion 955. Epub 2008 Jan 22.

113. Chu YW, Cheung TK, Wong CH, Tsang GK, Lee K, Lau SS, Kam KM. Quinolone resistance and correlation to other antimicrobial resistances in faecal isolates of *Escherichia coli* in Hong Kong. *Chemotherapy.* 2008; 54 (4): 274-8. Epub 2008 Jul 31.

114. Tal R, Livne PM, Lask DM, Baniel J. Empirical management of urinary tract infections complicating transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2003 May; 169 (5): 1762-5.

115. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Dec; 34 (6): 506-15. Epub 2009 Oct 13.
116. Taşova Y. Gram negatif enterik bakteri infeksiyonlarının yönetimi. *ANKEM Derg* 2011; 25 (Ek 2): 34-44.

EKLER

Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Prostat Biyopsisi Sonrası Ateş Yüksekliği veya İdrarda Yanma Sıklığı Azaltılabilir mi?

Bu bilgilendirme ve onam formu prostat biyopsisi risklerini ve işlemini anlatmamaktadır. Prostat biyopsisi işlemi için daha önce bilgilendirilmiş ve biyopsi yapılmasını, biyopsi öncesinde koruyucu olarak üroloji tarafından önerilen antibiyotikleri kullanmayı kabul ettiğiniz varsayılmıştır. Prostat biyopsisi işlemi ve verilecek koruyucu antibiyotik tedavisi için sizden onay alınmadı ise formu okumadan iade ediniz. Çalışmamıza katılmanız veya katılmamanız prostat biyopsisi ile ilgili uygulanan prosedür ve yapılacak işlemleri değiştirmemektedir.

Prostat biyopsisi ultrasonografi eşliğinde kalın barsağın dışarıya açıldığı rektal bölgeden biyopsi iğnesi ile girilerek yapılan bir işlemdir. Tüm insanların barsağında doğal olarak bulunan normal şartlarda hastalık yapmayan bakteriler (mikroplar) mevcuttur. Nadiren prostat biyopsisi işlemi sırasında barsakta olan bakteriler idrar yoluna, prostat dokusuna veya kana karışarak hastalık yapabilirler. Bunun en aza indirilmesi için size üroloji doktorları tarafından antibiyotik reçete edilmiş bulunuyor. Bu antibiyotikler, birçok araştırmanın sonucuna göre belirlenmiş ve bu araştırmalarda etkinliği onaylanmış, yurt dışında ve ülkemizde bu amaçla sıkça kullanılan ve konunun üst düzey uzmanları tarafından önerilen siprofloksasin ve gentamisinidir. Ancak yurt dışında yapılan araştırmalar göstermiştir ki bu antibiyotikler kullanılmasına rağmen ortalama yüz hastanın onunda idrar yolu enfeksiyonu ve birinde hastaneye yatmayı

gerektirecek kadar ağır seyreden yüksek ateşli yaygın enfeksiyon tablosu gelişebilmektedir.

Prostat biyopsisi sonrası enfeksiyon (idrar yaparken yanma ile seyreden idrar yolu enfeksiyonu ve yüksek ateşli ağır hastalık) gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi için size bazı sorular soracağız. (Örneğin; şeker hastalığı olanlarda prostat biyopsisi sonrası enfeksiyon daha sık görülüyor olabilir) Ayrıca size önerilen antibiyotiklerin etkisiz olacağı (dirençli) bakterilerin barsağınızda bulunup bulunmadığının saptanması için; sizden dışkı örneği alarak dışkı kültürü yapacağız. Aynı gün dışkı veremez iseniz prostat biyopsisi yapılmadan önce ve en çok bir saat içinde teslim edilmesi koşuluyla başka bir zaman da getirebilirsiniz.

Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz yaklaşık beş dakikanızı alacak sorularımızı yanıtlamanız ve vereceğimiz dışkı kabına büyük abdestinizi yaparak vermeniz gerekmektedir.

Çalışmamıza katılırsanız bırakacağınız cep telefonu numarasından Dr. Emine Dilek Erüz tarafından prostat biyopsisinden iki hafta sonra aranacaksınız. Size, biyopsiden sonra idrarda yanma veya ateş yüksekliği şikayetinizin olup olmadığı sorulacaktır.

Telefonla aranması dışında, sonuçlarınızı takip etmeniz veya istemezseniz tekrar enfeksiyon hastalıkları bölümüne başvurmanız gerekmemektedir. Çalışmaya katılmayı kabul etmeniz halinde dışkı örneği alınması dışında, size fazladan hiçbir tıbbi veya deneysel uygulama yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmanızın size direkt bir faydası olmamakla birlikte bu çalışma ile elde edilen sonuçların sizden sonra prostat biyopsisi yapılacak olan hastaların enfeksiyon riskinin azaltılmasına katkıda bulunacağı umulmaktadır.

Bu çalışmaya katılmayı baştan reddetme veya herhangi bir zamanda gönüllü olmaktan vazgeçme hakkına sahipsiniz. Bu taktirde size uygulanacak tıbbi işlemlerin kalitesinde ve doktor ve diğer hastane personelinin size karşı olan tavırlarında herhangi bir değişme olmayacaktır.

Dışkı örneği verememeniz veya herhangi bir nedenle size prostat biyopsisi yapılamaması durumunda çalışmadan, sorumlu araştırmacı tarafından çıkarılacaksınız.

Bu çalışmaya toplam 150-200 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır.

Eğer araştırmamıza katılmayı kabul ederseniz sizden Sosyal Güvenlik Kurumu veya hastanemiz aracılığıyla herhangi bir ücret kesilmeyecektir. Çalışmanın tüm masrafları araştırmacı Dr. Emine Dilek Erüz tarafından karşılanmaktadır.

”Prostat Biyopsisi Sonrası Ateş Yüksekliği veya İdrarda Yanma Sıklığı zaltılabilir mi?” başlıklı çalışma bana sözlü olarak da açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı ve dışkı kültürü yapılması için büyük abdest örneği vermeyi kabul ediyorum.

Hastanın Adı soyadı

Tarih

İmza

Doktor Adı Soyadı: Dr.Emine Dilek ERÜZ

Tel No: 0505 660 56 82 (Bu telefon numarasından Dr. Emine Dilek ERÜZ’e istediğiniz zaman ulaşabilirsiniz)

Tarih

İmza

Tanıklık Eden

Kurum Yetkilisinin Adı Soyadı: Dr.Halide Aslaner

Tarih

İmza

Ek 2. Hasta Sorgulama Formu

AD SOYAD:

PROTOKOL NO:

TEL NO:

YAŞ:

ALTTA YATAN HASTALIK:

KBH:

DİABET:

MALİGNİTE:

İMMÜNSUPRESİF İLAÇ KULLANIMI:

ÜROLOJİK CERRAHİ ÖYKÜSÜ:

ÜROLİTİYAZ:

ÜRİNER SİSTEMİN KONJENİTAL ANOMALİLERİ:

NÖROJENİK MESANE:

SON BİR YILDA HASTANEDE YATIŞ ÖYKÜSÜ:

VARSA YAKLAŞIK KAÇ GÜN/AY:

SON BİR YILDA CERRAHİ OPERASYON ÖYKÜSÜ:

KALICI İDRAR SONDASI:

SON ÜÇ AYDA, BİR HAFTADAN UZUN SÜRE İDRAR SONDASI KULLANIMI:

SON BİR YILDA ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU GEÇİRME ÖYKÜSÜ:

GEÇİRDİYSE KAÇ DEFA:

SON ÜÇ AYDA EN AZ 48 SAAT SÜREYLE ANTİBİYOTİK KULLANIMI:

HANGİ İLACI KAÇ GÜN SÜREYLE KULLANMIŞ:

BİYOPSİ SONUCU (SONRADAN DOLDURULACAK):